

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**ESTUDIO IN VITRO DE LA LIBERACION DE IBUPROFENO UTILIZANDO
MATRICES DE QUITOSANO COMO POSIBLE SISTEMA DE LIBERACION
CONTROLADA.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
MARIEL ELIZABETH NAVARRO LINARES**

**PARA OPTAR AL GRADO DE:
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

AGOSTO, 2013

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. REMBERTO MIXCO LÓPEZ

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS:

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y VETERINARIA:

Licda. Mercedes Rossana Brito

DOCENTES DIRECTORES

Ing. Sergio Armando Maravilla Miranda

MSC. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a mi Dios Todopoderoso, amigo fiel, dador de sabiduría, inteligencia y capacidad, quien es el que ha permitido poder culminar con éxito este tan anhelado proyecto.

“Y todo lo que hacéis, sea de palabra o de hecho, hacedlo todo en el nombre de Jesús, dando gracias a Dios Padre por medio de él”

Colosenses 3:17

A mi familia, por su apoyo incondicional, porque en el momento justo tuvieron el consejo y las palabras adecuadas para animarme a seguir adelante durante la realización de este proyecto.

A mis amigas y compañeras, Tania Solórzano, Katherin Abarca, Damaris Vega y Ana Santos quienes me brindaron su amistad y apoyo en la realización de esta investigación.

Al Comité de Trabajos de Graduación, a mis Docentes Directores Ing. Sergio Maravilla y Msc. Eliseo Ayala, gracias por su paciencia, por sus consejos y por el asesoramiento que me brindaron tanto académicamente como personalmente.

Agradezco también a la Gerencia de mi lugar de trabajo Laboratorios Arsal S.A de C.V. por darme la oportunidad y el tiempo para poder finalizar el presente trabajo de investigación, asimismo agradezco a mis compañeras de trabajo por su apoyo tanto profesional como personal.

DEDICATORIA

A Dios Padre, Dios Hijo y Dios Espíritu Santo, a Él es a quien dedico este triunfo, pues por su misericordia es que he culminado con gran éxito esta etapa de mi vida, comprobando una vez más que separados de Dios nada podemos hacer, puesto que es Él quien da la sabiduría y el entendimiento, quien transforma lo ordinario en extraordinario, para quien lo imposible es posible; solo a Él sea la gloria, la honra y honor, por los siglos de los siglos. Amén.

“Aleluya. Alabad a Jehová, porque él es bueno; porque para siempre es su misericordia”

Salmos 106: 1

A mis padres Antonio Navarro y María Elena de Navarro, por su apoyo incondicional en todo momento, por sus consejos basados en la palabra de Dios, por ser un gran ejemplo de responsabilidad y tenacidad, a ellos dedico este triunfo, ya que sin su apoyo y educación no hubiera sido posible llegar hasta donde ahora estoy.

A mis hermanas, Verónica de Escobar y Jennie Navarro, por su amistad y apoyo durante este proceso que se está cerrando, por sus palabras de aliento, por sus consejos y por el buen ejemplo que de ellas he recibido.

INDICE

	Pág.
Resumen	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xiv
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	19
3.1 Quitosano: características, propiedades y aplicaciones	19
3.1.1 Propiedades físico-químicas del quitosano	20
3.1.2 Aplicaciones del quitosano	21
3.1.3 Aplicaciones del quitosano como promotor de absorción de fármacos	22
3.2 Sistemas de liberación modificada de fármacos	23
3.2.1 Clasificación	23
3.2.2 Ventajas y debilidades de las formas farmacéuticas de liberación modificada	25
3.2.3 Ventajas farmacológicas que ofrecen los sistemas poliméricos de liberación controlada	27
3.2.4 Desventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada	27
3.3 Ibuprofeno	28
3.3.1 Farmacocinética y metabolismo	28
3.3.2 Efectos tóxicos	29

CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	
4.1 Tipo de estudio	31
4.2 Investigación bibliográfica	31
4.3 Investigación de campo	31
4.4 Parte experimental	32
4.4.1 Obtención del quitosano	32
4.4.2 Determinación del grado de desacetilación del quitosano obtenido	33
4.4.3 Elaboración de las matrices de quitosano e incorporación del Ibuprofeno	35
4.4.4 Estudio In Vitro de liberación de Ibuprofeno	38
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS	43
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	70
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	73
BIBLIOGRAFIA	
GLOSARIO	
ANEXOS	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°	Pág.
1 Preparación de reactivos.	82
2 Codificación de matrices de quitosano	87
3 Esquema de composición y temperatura de secado de matrices de quitosano	88
4 Elaboración de curva de calibración de Ibuprofeno	90
5 Ejemplo para el cálculo de la primera derivada y grado de desacetilación	93
6 Valores críticos de distribución F	95

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	Pág.
1 Distribución de las matrices para prueba de disolución	39
2 Resultados de las titulaciones potenciométricas del quitosano obtenido para la elaboración de las matrices	44
3 Resumen de resultados del grado de desacetilación	51
4 Absorbancias obtenidas de las muestras extraídas a diferentes intervalos de tiempo	54
5 Cantidades de Ibuprofeno liberadas en miligramos	56
6 Porcentajes de activo liberado para las muestras (promedio) y tableta comercial de Ibuprofeno 400 mg	62
7 Resultados de ANOVA multifactorial	67
8 Codificación de matrices de acuerdo a composición y temperatura de secado.	87
9 Valores críticos de F para los cuales el área bajo la curva a la derecha es igual a 0.05.	95

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	Pág.
1 Esquema de obtención del quitosano a partir de quitina	19
2 Estructura de quitina y quitosano	20
3 Perfil del nivel de medicamento en sangre	26
4 Estructura química del Ibuprofeno	28
5 Quitina durante proceso de desacetilación para la obtención de quitosano	43
6 Grafico de primera valoración potenciométrica	48
7 Grafico de la primera derivada de 1° valoración potenciométrica	48
8 Grafico de la segunda valoración potenciométrica	49
9 Grafico de la primera derivada de 2° valoración potenciométrica	49
10 Grafico de la tercera valoración potenciométrica	50
11 Grafico de la primera derivada de 3° valoración potenciométrica	50
12 Matrices de quitosano-Ibuprofeno secadas a 60°C	52
13 Matrices de quitosano-Ibuprofeno secadas a 75°C	52
14 Matrices de quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio secadas a 60°C	53
15 Matrices de quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio secadas a 75°C	53
16 Curva de calibración del estándar de Ibuprofeno	56
17 Grafico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano e Ibuprofeno, secadas a una temperatura de 60°C	59
18 Grafico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano e Ibuprofeno, secadas a una temperatura de 75°C	59
19 Grafico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de sodio, secadas a una temperatura de 60°C	60

20 Grafico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de sodio secadas a una temperatura de 75°C	61
21 Grafico de cantidades liberadas por tableta comercial de 400 mg	63
22 Grafico de interacciones entre factores composición y temperatura de secado	68
23 Esquema de composición y temperatura de secado de las matrices de quitosano.	88

RESUMEN

El amplio uso de fármacos así como el Ibuprofeno para el tratamiento de patologías como artritis reumatoide, dismenorreas, osteoartritis y dolores leves es de gran importancia en el campo farmacológico; el uso de este fármaco específicamente representa algunas desventajas debido a reacciones adversas que estos presentan al ser administrado por vía oral, puesto que al liberarse y absorberse de forma rápida en el tracto gastrointestinal representa una limitante en aquellos pacientes que poseen padecimientos de úlceras péptica activa y otros similares. Como medida de control de dichos efectos negativos se proponen nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos a través del uso de sustancias poliméricas biodegradables, el objetivo de la presente investigación fue estudiar la liberación de Ibuprofeno utilizando matrices elaboradas a base de quitosano como un posible sistema de liberación controlada.

Para ello se obtuvo quitosano a partir de quitina por medio de un proceso de desacetilación y a partir del producto obtenido, se les incorporó 400 mg de Ibuprofeno y se elaboraron dos tipos de matrices de quitosano (Quitosano-Ibuprofeno y Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio), estas matrices se sometieron a un proceso de secado a dos diferentes temperaturas (60° y 75°C), el Cloruro de sodio se incorporó con el fin de crear poros y así observar la diferencia en la liberación del fármaco; seguidamente se realizó un estudio de liberación del Ibuprofeno contenido en las matrices elaboradas a diferentes intervalos de tiempo, utilizando buffer fosfato como medio de disolución y a través de espectroscopia UV-VIS; los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente para así determinar si el quitosano es un agente polimérico efectivo para la liberación de Ibuprofeno.

Los resultados obtenidos mostraron que el quitosano posee la capacidad para liberar Ibuprofeno de forma prolongada, puesto que en general las matrices

elaboradas a base de quitosano liberaron a los primeros 15 minutos un promedio del 33.66% del activo (135 mg aproximadamente) en comparación con tableta comercial de Ibuprofeno 400 mg (sin cubierta entérica) la cual liberó en los primeros 15 minutos un 73.95% del activo (aproximadamente 296 mg); el análisis estadístico de los resultados demostró que la temperatura de secado y la composición de las matrices influyen en la cantidad de activo liberada, puesto que las matrices compuestas por Quitosano-Ibuprofeno y secadas a 60°C liberaron menores cantidades de activo que aquellas muestras compuestas por Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio que fueron secadas a 75°C.

De acuerdo a los resultados de la investigación se recomienda dar seguimiento a este tipo de investigaciones para motivar a los futuros egresados de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, puesto que el desarrollo de sistemas de liberación prolongada en base a biopolímeros aun no es un tema de investigación en la industria farmacéutica nacional, de esta forma se busca además promover el uso alternativo y adecuado de los recursos naturales, tomando en cuenta que la materia prima para la obtención de quitosano es de origen natural los cuales son parte de los recursos nacionales marinos.

Las pruebas se realizaron en los Laboratorios de Farmacotecnia, Laboratorio de Investigación de Productos Naturales y Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador en los años 2011-2013.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos, estos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición, etc. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos.

Un sistema de liberación controlada, trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero.

Actualmente, en la elaboración de sistemas de liberación controlada, se utilizan un gran número de polímeros. Existen dos grandes grupos de polímeros:

- Polímeros naturales, como el colágeno, la albúmina o el quitosano.
- Polímeros sintéticos, como los ácidos poliláctico y poliglicólicos, los cuales son biodegradables y polímeros no biodegradables, como los ácidos poliacrílicos.

El Ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico perteneciente al grupo de analgésicos y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's), dicho fármaco presenta importantes propiedades al ser indicado en casos de artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorreas y dolores leves a moderados; pero a su vez el Ibuprofeno presenta algunas limitantes ya que al ser administrado por vía oral se libera y absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal lo cual da origen a úlceras gástricas o intestinales por lo cual se encuentra contraindicado en pacientes con úlcera péptica activa o antecedentes similares.

Debido a la problemática descrita anteriormente es que existe la necesidad de crear sistemas que modifiquen el comportamiento de este fármaco de manera

óptima, como la administración de dosis únicas que garanticen niveles adecuados y que disminuya la aparición de efectos adversos; esto debido también a que en el país aun no existen este tipo de sistemas que modifiquen el comportamiento de los fármacos por medio de biopolímeros de origen natural como lo es el Quitosano; así, debido a los efectos adversos que presenta el activo en estudio, se elaboraron matrices a base de quitosano variando su composición (Quitosano-Ibuprofeno/ Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio) y temperatura de secado (60°C y 75°C), a las cuales se les incorporó una determinada cantidad de Ibuprofeno. Dichas matrices fueron sometidas a estudio de liberación In Vitro determinando las cantidades de fármaco liberado en intervalos de 30 minutos utilizando buffer fosfato como medio de disolución y por medio de espectroscopia UV-VIS a una longitud de onda de 264 nm.

Mediante análisis estadístico de las cantidades liberadas de fármaco por las matrices de quitosano, se determinó la capacidad de dicha sustancia como sistema polimérico de liberación controlada para el Ibuprofeno, así como la influencia en la variación de los diferentes factores (composición y temperatura) en la cantidad liberada de activo.

Así, los resultados obtenidos en la presente investigación serán un precedente para el inicio de estudios para el desarrollo de sistemas poliméricos de liberación controlada de fármacos, representando una posible solución para la administración de fármacos que presentan efectos adversos tales como el Ibuprofeno y así mismo representando una alternativa para el uso de recursos naturales marinos nacionales de donde es obtenido el material de partida para la obtención del quitosano (quitina).

La presente investigación se llevó a cabo en los Laboratorios de Farmacotecnia, Laboratorio de Investigación de Productos Naturales y de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, durante el año 2012.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar in Vitro la liberación de Ibuprofeno utilizando matrices de Quitosano como posible sistema de liberación controlada.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1** Elaborar matrices de Quitosano e incorporar Ibuprofeno en dichas matrices.
- 2.2.2** Determinar la liberación in vitro del Ibuprofeno incorporado en las matrices de Quitosano elaboradas a diferentes intervalos de tiempo y determinar la cantidad de fármaco liberada por medio de Espectroscopia UV.
- 2.2.3** Comparar los resultados obtenidos de cada una de las matrices por medio de un análisis estadístico.
- 2.2.4** Analizar de acuerdo a los resultados estadísticos obtenidos si el Quitosano es un agente polimérico efectivo para la liberación controlada del Ibuprofeno.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 QUITOSANO: CARACTERÍSTICAS, PROPIEDADES Y APLICACIONES

(5), (12)

El quitosano es un polímero natural que se obtiene a partir de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza. La quitina forma parte de la estructura de soporte de numerosos organismos vivos, tales como artrópodos (crustáceos e insectos), moluscos y hongos. Se trata además de un subproducto importante de varias industrias como la pesquera y la cervecera. La quitina y el quitosano son biopolímeros que en los últimos años han encontrado gran cantidad de aplicaciones, especialmente en la industria alimentaria y en la biotecnológica. La quitina está formada por unidades de 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucosa unidas por enlaces β -(1 \rightarrow 4). El quitosano fue descubierto por Rouget en 1859, quien encontró que al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio se obtiene un producto soluble en ácidos orgánicos. Esta “quitina modificada”, como él la llamó, se tornaba de color violeta en soluciones diluidas de yoduro y ácido, mientras la quitina era verde. La obtención de quitosano a partir de quitina se realiza por un proceso de desacetilación de la misma, dejando libre el grupo amino del carbono 2, aunque este proceso nunca llega al 100%. (Ver figura 1). Es por ello que el quitosano es un copolímero de 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucosa y 2-amino-2-deoxy- β -D-glucosa. (Ver Figura 2)

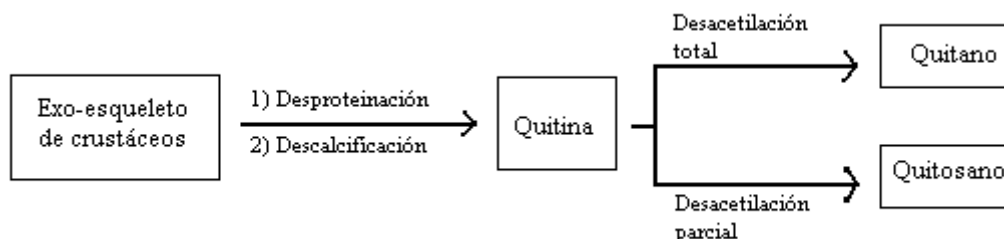


Figura N°1. Esquema de obtención del Quitosano a partir de Quitina

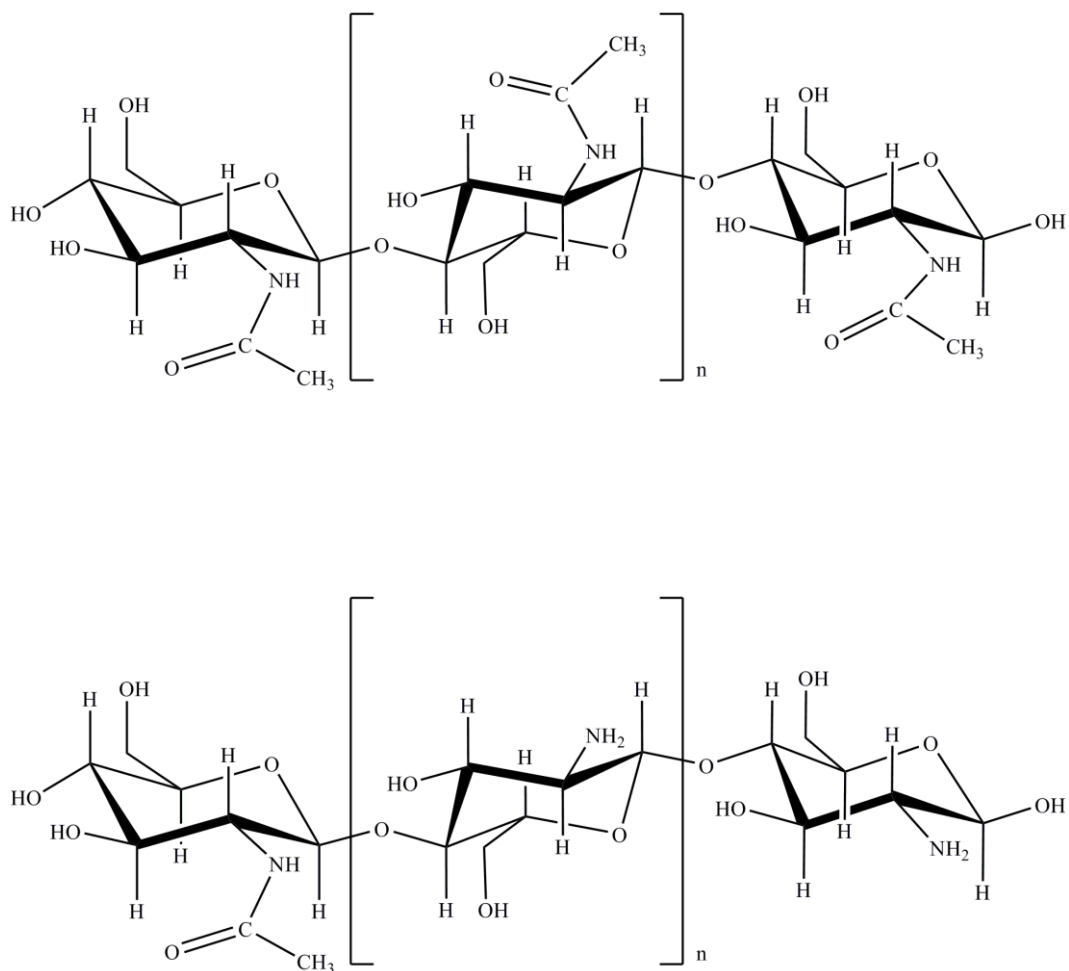


Figura N° 2. Estructura de la quitina (a) y del quitosano (b).

La fuente y el método de obtención determinan la composición de las cadenas de quitosano y su tamaño. Por este motivo, el grado de desacetilación y el peso molecular promedio son dos parámetros de obligado conocimiento para la caracterización de este polímero. (5), (13)

3.1.1 Propiedades físico-químicas del quitosano.

Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal no ramificada, el quitosano es un potente agente viscosizante en medio ácido y se comporta como un material pseudoplástico, con viscosidad dependiente de la agitación. La viscosidad de las soluciones de quitosano aumenta al

incrementar la concentración de éste, mientras que disminuye al elevar la temperatura y el grado de desacetilación del producto. Es insoluble a pH alcalino y neutro, siendo soluble sólo en ácidos, sobre todo en ácidos orgánicos, presentando solubilidad limitada en ácidos inorgánicos. En disolución, los grupos amino del polímero se protonan dando como resultado un polisacárido soluble cargado positivamente ($R-NH_3^+$). Por otra parte, las sales de quitosano (con glutamato o cloruro) son solubles en agua, siendo la solubilidad dependiente del grado de desacetilación del quitosano. Así, con bajo grado de desacetilación, llega a ser soluble hasta $pH = 9$, mientras que con un grado de desacetilación alto es soluble hasta $pH=6,5$. La solubilidad también se encuentra influenciada por la adición de sales a la solución, viéndose que al aumentar la fuerza iónica del medio, menor es la solubilidad. Esto se debe, a que el quitosano en solución, tiene una conformación extendida al repelerse las cargas (+) desacetiladas de cada unidad, de las unidades de glucosamina vecinas. Al adicionar electrolitos se reduce este efecto, dando una conformación en espiral al azar. Si se aumenta mucho la concentración de electrolitos en el medio, habrá una sobresaturación, dando lugar a la precipitación del quitosano desde la solución. ⁽¹²⁾

3.1.2 Aplicaciones del quitosano.

Dado el gran número de trabajos que existen sobre este versátil material es conveniente realizar una clasificación por área sobre las aplicaciones que se le han ido dando. A continuación se presentan algunas de ellas:

- **Química analítica:** en aplicaciones cromatográficas, intercambiadores de iones, absorción de iones de metales pesados y absorción de ácidos, fabricación de electrodos específicos para metales, etc.
- **Biomedicina:** membrana de hemodiálisis, suturas biodegradables, sustituyentes artificiales de la piel, agente cicatrizante en quemaduras,

sistemas liberadores de fármacos, liberación de insulina, transporte de agentes anticancerígenos, tratamiento de tumores (leucemia), control del virus del SIDA, etc.

- **Agricultura y ganadería:** recubrimiento de semillas para su conservación durante el almacenamiento, sistemas liberadores de fertilizantes, aditivo para alimento de animales, en formulación de pesticidas, etc.

- **Cosméticos:** Espumas de afeitar, cremas para la piel y el cuerpo.

- **Dietéticos:** Adelgazantes, existe una amplia variedad de productos comerciales que ofrecen el polímero como atrapador de grasas en el estomago.

- **Industria:** del papel, textil, alimentaria (soporte para inmovilización de enzimas en la producción de maltosa, espesante en alimentos, agente de oxidación controlada, agente preservante).

- **Tratamiento de agua:** agente floculante, agente coagulante, tratamientos de flotación para la remoción de aceite de pescado en agua, agentes filtrantes para piscinas y spas, remoción de metales, remoción de surfactantes, etc. (13)

3.1.3 Aplicaciones del Quitosano como promotor de absorción de fármacos.

Actualmente se está estudiando ampliamente el uso de sustancias promotoras para la liberación de diversos fármacos, el quitosano es uno de ellos debido a sus propiedades; su efecto positivo sobre la liberación de fármacos a través de los epitelios se debe a una combinación entre sus propiedades mucoadhesivas y su capacidad para abrir las uniones estrechas entre células epiteliales, facilitando así el transporte de fármacos, sobre todo fármacos macromoleculares, a través del epitelio.(1)

Las propiedades mucoadhesivas de esta sustancia se debe a la interacción entre sus grupos amino protonados y las cargas negativas de la mucina que esta presente la capa del mucus. La mucoadhesividad de esta sustancia también se ve influenciada por el pH y por su peso molecular.

3.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS.

En los últimos años han ido apareciendo un número cada vez mayor de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada , también llamadas de liberación controlada, que se presentan como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos.

De acuerdo con la Real Farmacopea Española, las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferentes del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía.

3.2.1 Clasificación.

Existen numerosas clasificaciones basadas en la forma de liberar el fármaco o bien en los mecanismos que gobiernan dicha liberación. La siguiente clasificación pretende ser lo más sencilla posible, de acuerdo con lo que aparece en la mayoría de los tratados de tecnología farmacéutica:

1. Sistemas de liberación acelerada: se trata de formas sólidas que se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal sin necesidad de administración de líquidos. En este grupo se pueden encontrar diferentes sistemas en función del mecanismo de liberación, como los comprimidos de disgregación rápida en contacto con la saliva o los liotabs bucodispersables. En algunos casos se presentan como sistemas que permiten aumentar la biodisponibilidad de determinados fármacos al

reducir el efecto de primer paso por su absorción sublingual o bien pregástrica, a través de la mucosa bucal, faríngea y esofágica.

2. Sistemas de liberación diferida: en este grupo se incluyen los sistemas diseñados para liberar el fármaco de forma retardada, los cuales, sin prolongar el efecto terapéutico, permiten modificar el tiempo o el lugar donde se va a producir la liberación. Aquí se encuentran los sistemas de cubierta entérica que tienen la finalidad de salvar el contacto del principio activo con los jugos gástricos, bien para evitar su inactivación o para evitar la gastrolesividad del mismo (ejemplo: aspirina microencapsulada).

3. Sistemas de liberación prolongada: algunos autores hablan también de liberación controlada o sostenida. Se trata de sistemas diseñados principalmente para prolongar el efecto terapéutico o bien, disminuir los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales. Estos sistemas se llevan utilizando varias décadas, aunque siguen apareciendo novedades diseñadas para facilitar la posología o aportar un mejor perfil farmacocinético. En este sentido, es conocido el cambio de formulación galénica que permite una liberación continua al presentar el principio activo de forma cristalizada, que se va disolviendo de manera lenta y continua. Los sistemas osmóticos incluyen un mecanismo de liberación del fármaco basado en la utilización de comprimidos con una membrana semipermeable que permite el paso del agua y produce la expansión de un hidrogel que hay en su interior y la salida continua del principio activo. Un caso que merece especial mención en la actualidad son los comprimidos matriciales debido a la relevancia que están alcanzando en el mercado. Se trata de matrices lipídicas, hidrofílicas o de polímeros insolubles que permiten la difusión o liberación del principio activo de manera más uniforme y prolongada.

4. Sistemas flotantes y bioadhesivos: en este caso se trata de sistemas diseñados para retrasar el tránsito gastrointestinal del

medicamento o aumentar el período de residencia gástrico del mismo. Facilitan la absorción gástrica o en las primeras porciones del intestino delgado de determinados fármacos. Se utilizan en principios activos resistentes a los jugos gástricos y con procesos de liberación-absorción para los que este sistema pueda suponer una ventaja en la biodisponibilidad del medicamento. También se benefician de estos sistemas los principios activos cuya absorción es mayoritaria en las primeras porciones del intestino delgado (ejemplo: calcio). Los sistemas flotantes basan su efecto en conseguir una menor densidad que los jugos gástricos, bien introduciendo hidrocoloides en la gelatina de encapsulación o bien mediante cámaras de flotación.

3.2.2 Ventajas y debilidades de las formas farmacéuticas de liberación modificada.

- Ventajas

Una de las principales ventajas que ofrecen a los pacientes las formas farmacéuticas de liberación modificada es una mejor posología, sobre todo cuando gracias a las nuevas formulaciones, se puede pasar de tres tomas diarias a dos o a una.

Sistemas de liberación prolongada: como los que contienen nifedipino. También pueden suponer mejoras en la farmacocinética del principio activo con aumento de la biodisponibilidad y un mejor perfil toxicológico. Puede ocurrir que la forma farmacéutica de liberación modificada comparada con la convencional, permita un tratamiento más eficaz en determinados grupos de pacientes (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, etc.) y en determinadas situaciones.

En el caso ideal, el objetivo es conducir a la existencia de una concentración uniforme de fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios ⁽⁴⁾ (Ver figura 3)

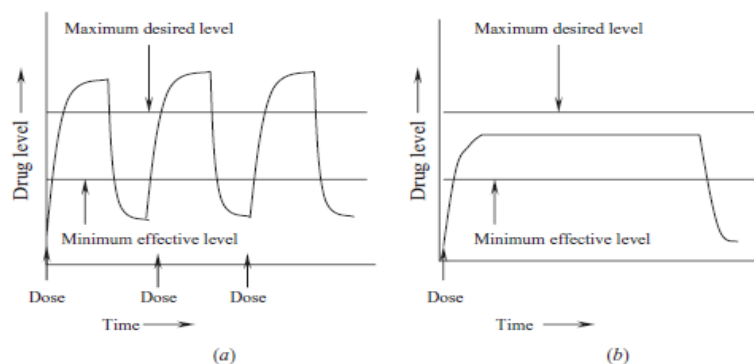


Figura N°3. Perfil del nivel de medicamento en sangre: a) Dosis tradicional de tabletas; b) Dosis de medicamento de liberación controlada.

Sistemas de liberación acelerada: en la mayoría de los casos la ventaja es una mayor facilidad de la administración, sin necesidad de agua. En determinados pacientes donde se quiere verificar la administración del fármaco y el cumplimiento del tratamiento pueden suponer cierto interés. En la actualidad, los creadores de este tipo de sistemas destacan el aumento de la biodisponibilidad que ofrecen basándose en la importancia de la absorción pregástrica de fármacos, a través de la mucosa bucal, faringe y primeras porciones del esófago. Este tipo de absorción permitiría minimizar el efecto de primer paso si existiera y por tanto, aumentar la biodisponibilidad. Lo cierto es que este hecho sólo viene reflejado en casos concretos y para determinados principios activos. cuya ficha técnica recoge de manera expresa las mejoras de biodisponibilidad y reducción del efecto de primer paso comparado con los comprimidos convencionales.

Sistemas de liberación diferida: en los comprimidos o cápsulas gastro-resistentes la mejora de la formulación permite administrar por vía oral fármacos que serían inactivados por jugos gástricos (omeprazol, pantoprazol) o bien minimizar los efectos derivados de su gastro-lesividad por contacto. Estas formulaciones permiten una mejor posología del tratamiento y minimizan los efectos adversos gastrointestinales.

- Debilidades

Las principales debilidades son su limitada o escasa relevancia clínica en muchos casos y su mayor precio. Otros riesgos derivan de la escasez de información que se facilita sobre la manipulación del medicamento y sus consecuencias sobre la correcta administración ⁽¹⁰⁾

3.2.3 Ventajas farmacológicas que ofrecen los sistemas poliméricos de liberación controlada. ⁽¹⁰⁾

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
2. Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco.
3. Los fármacos que presentan "*in vivo*" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un coste inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto precio.

3.2.4 Desventajas de los sistemas poliméricos de liberación controlada.

⁽¹⁰⁾

1. Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
2. Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si éste es biodegradable.

3. La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada.
4. Problemas derivados de la presencia del implante.
5. Alto coste de una determinada formulación polímero/fármaco, debido al precio del polímero o de su procedimiento de obtención.
6. Garantía de unas características de seguridad adecuadas, de forma que se eliminen fugas u otros factores que conduzcan a un control inadecuado.

3.3 Ibuprofeno

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio, analgésico y antipirético (AINE'S) del grupo de derivados del Acido Propiónico, se expende en tabletas que contienen 200 a 800 mg del fármaco. Este fármaco es utilizado en artritis reumatoide y osteoartritis en dosis diarias de hasta 3200 mg en fracciones. Para combatir el dolor leve o moderado y en particular el de la dismenorrea primaria, la dosis usual es de 400 mg cada cuatro a seis horas, según se necesite. (11)

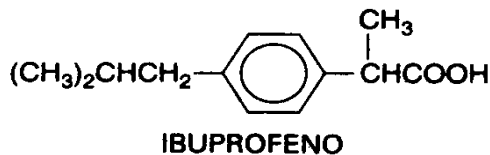


Figura N° 4. Estructura química del Ibuprofeno

3.3.1 Farmacocinética y metabolismo.

Después de ingerido, el ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en término de una a dos horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. La vida media en el plasma es de unas dos horas; se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), pero ocupa sólo una

fracción de los sitios totales de unión de ellas al fármaco en las cifras habituales. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer en concentraciones mayores en tanto disminuyen en el plasma.

La excreción del ibuprofeno es rápida y completa. Más de 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado. (7)

3.3.2 Efectos tóxicos.

El Ibuprofeno se ha utilizado en individuos con antecedentes de intolerancia gastrointestinal a otros antiinflamatorios no esteroides. Sin embargo, el tratamiento debe interrumpirse en 10 a 15 % de los enfermos porque no toleran el fármaco.

Los efectos adversos en el tubo digestivo se observan en 5 a 15% de quienes reciben ibuprofeno y los más comunes son dolor epigástrico, náusea, pirosis y sensación de “distensión” de vías gastrointestinales. Otros efectos colaterales del ibuprofeno han sido menos frecuentes e incluyen trombocitopenia, lesiones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa y, en unos cuantos casos ambliopía tóxica, retención de líquido y edema. Las personas que muestran perturbaciones oculares deben interrumpir el consumo de este fármaco. (7)

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de Estudio

- Experimental: debido a que se llevó a cabo una parte práctica, la cual se realizó en los Laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Prospectivo: debido a que los resultados obtenidos en la investigación podrán ser de utilidad en el futuro para nuevos estudios de sistemas poliméricos de liberación controlada a través del buen uso de recursos naturales como el Quitosano.
- Bibliográfico: ya que el estudio realizado se fundamentó en investigaciones bibliográficas recolectadas acerca del tema.

4.2 Investigación Bibliográfica

Para el desarrollo del presente trabajo se realizó la investigación bibliográfica en los siguientes sitios:

- Biblioteca “Dr. Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Internet

4.3 Investigación de campo.

El universo estuvo conformado por los distintos tipos de sistemas de liberación modificada y tomando en cuenta que la materia prima de partida para la obtención del Quitosano (Quitina) fue donada por el Ing. José Arístides Paz Velis.

La muestra fue dirigida y puntual a los diferentes tipos de matrices (Quitosano-Ibuprofeno, Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de Sodio y sus diferentes temperaturas de secado) elaboradas en el Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

4.4 Parte experimental

4.4.1 Obtención de Quitosano

Materiales y reactivos (ver preparación de reactivos en anexo

Nº 1):

- Balanza granataria
- Recipiente de acero inoxidable
- Colador comercial grande
- Trípode grande
- Mechero Fisher
- Agitador de vidrio grande
- Termómetro
- Papel pH
- Estufa
- Bandejas metálicas
- Quitina
- Hidróxido de sodio al 50% (p/v)
- Agua destilada

El Quitosano que se utilizó como materia prima para la elaboración de las matrices se obtuvo a partir de Quitina proveniente de desechos de la industria pesquera, a través de un proceso de desacetilación con Hidróxido de sodio al 50% (p/v) a una temperatura y tiempo específico; el procedimiento realizado se describe a continuación:

- Pesar 100.0 g de quitina en una balanza granataria y colocar en un recipiente de acero inoxidable.
- Adicionar 1.5 Litros de Hidróxido de sodio al 50% (p/v) hasta cubrirla completamente.
- Calentar a 105-115 °C, con ayuda de un mechero Fisher durante un tiempo de 4 horas, procurando agitar constantemente la mezcla con ayuda de un agitador de vidrio.

- Transcurridas las 4 horas se filtrar la mezcla con ayuda de un colador comercial, esperar a que la temperatura baje y medir el pH del quitosano obtenido.
- Realizar enjuagues con abundante agua destilada, medir constantemente el pH con el fin de verificar el cambio hasta llegar a un valor de pH=7.
- Colocar el producto obtenido en bandejas y se secar en estufa por un periodo de 5 horas a una temperatura de 100-110 °C.
- Una vez finalizado el proceso de secado, almacenar el quitosano en frasco de plástico e identificar.

4.4.2 Determinación del grado de desacetilación del Quitosano obtenido.

(4)

Con el Quitosano obtenido de la desacetilación de la Quitina, se procedió a realizar una titulación potenciométrica, para determinar de esta manera el grado de desacetilación del producto obtenido.

Materiales y Reactivos (ver preparación de reactivos en anexo

Nº 1):

- Balanza analítica
- Beakers de 250 mL
- Probeta de 25 mL
- Agitador de vidrio
- Bureta de 50 mL
- pHmetro
- Soporte para bureta
- Pinza para bureta
- Quitosano
- Acido clorhídrico 0.3M
- Hidróxido de sodio 0.1N

El procedimiento realizado para la valoración potenciométrica se describe a continuación:

- Pesar tres muestras de 0.25 g de Quitosano en balanza analítica y colocar cada una en un beaker de 250 mL.
- Agregar 25 mL de HCl 0.3 M y agitar hasta disolver completamente el Quitosano.
- Tomar la primera muestra y se le añadir 1 mL de Hidróxido de sodio 0.1N, agitar continuamente y se medir el pH con ayuda de un pHmetro, posteriormente se continuar adicionando Hidróxido de Sodio 0.1 N en intervalos de 1 mL hasta completar un volumen de 150 mL de Hidróxido de Sodio, midiendo el cambio de pH con cada mL de álcali adicionado.
- Valorar potenciométricamente la segunda y tercer muestra de Quitosano siguiendo los pasos descritos para la muestra 1.
- Anotar los pH correspondientes a cada mililitro de Hidróxido de sodio 0.1N incorporado se registraron en la Tabla N° 1.
- Con los datos obtenidos construir un grafico volumen vs. pH para cada una de las muestras y determinar el grado de desacetilación aplicando el criterio de la primera derivada por medio de la siguiente fórmula:

$$\%NH_2 = [16.1 (y - x) f] / w \quad (\text{Ecuación N}^\circ 1)$$

Donde:

y: Punto de inflexión mayor en la gráfica de la primera derivada.

x: Punto de inflexión menor en la gráfica de la primera derivada.

f: Normalidad de la solución de hidróxido de sodio.

w: Peso en gramos de la muestra.

16.1: Factor relacionado con el peso equivalente.

4.4.3 Elaboración de matrices de Quitosano e incorporación del Ibuprofeno.

Se elaboraron 16 matrices de Quitosano, de las cuales 8 se formaron solamente con Quitosano más Ibuprofeno, el resto de las matrices se elaboraron con Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de sodio, esta última sustancia se utilizó como su agente formador de poros; así mismo las matrices se secaron a diferentes temperaturas en estufa. Los procedimientos de elaboración de las matrices se describen a continuación.

4.4.3.1 Matrices de Quitosano – Ibuprofeno.

Materiales y reactivos (ver preparación de reactivos en anexo

Nº 1):

- Balanza analítica
- Beaker de 250 mL
- Probeta de 100 mL
- Agitador de vidrio
- 2 Balones volumétricos de 1000.0 mL
- Pipeta volumétrica de 5.0 mL
- Placas de petri de 60 x 15 mm
- Colador comercial pequeño
- Quitosano
- Acido acético 0.3M
- Aceite de oliva comercial
- Ibuprofeno materia prima
- Estufa
- Espátula pequeña

Las matrices de Quitosano- Ibuprofeno se prepararon con una Solución de Quitosano al 2% (p/v) con aceite de oliva al 0.5% (v/v), el

aceite de oliva se utilizó como plastificante, el procedimiento seguido fue el siguiente:

- Pesar 40 g de Quitosano y colocar en un beaker de 250 mL, seguidamente adicionar 100 mL de ácido acético 0.3M y se agitar hasta disolver completamente el Quitosano.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 1000.0 mL, llevar a volumen con ácido acético 0.3M y se homogenizar. (Solución 1)
- Medir 5.0 mL de aceite de oliva comercial con una pipeta volumétrica de 5.0 mL y se transferir a un balón de 1000.0 mL, llevar a volumen con solución de Quitosano al 2% (p/v) en ácido acético 0.3M (Solución 1) y se homogenizar. (Solución 2)
- Pesar 8 muestras de Ibuprofeno de 400 mg cada una.
- Tomar 8 placas de petri pequeñas, limpiar previamente con una gasa impregnada con alcohol e identificar con su respectivo código (Ver Anexo N° 2)
- Agregar 10 mL de solución 2 a cada una de las placas.
- Incorporar a cada una de las placas 400 mg de Ibuprofeno con ayuda de un colador comercial fino, procurando distribuir el activo en toda la superficie de la solución de Quitosano.
- Llevar las placas a estufa a la temperatura específica (Ver Anexo N° 3) durante un tiempo de aproximadamente 8 horas.
- Luego del periodo de secado, desmoldar las matrices con ayuda de una espátula, tapar y almacenar en un desecador.

4.4.3.2 Matrices de Quitosano - Ibuprofeno – Cloruro de sodio.

Para elaborar las matrices de Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio se preparó una solución base de Quitosano al 2% (p/v) con aceite de oliva al 0.5% (v/v) y Cloruro de sodio al 0.1%. (p/v), el Cloruro de sodio se utilizó con el fin de crear poros en las matrices de Quitosano.

Materiales y reactivos (ver preparación de reactivos en anexo N°.1):

- Balanza analítica
- Beaker de 250 mL
- Probeta de 100 mL
- Agitador de vidrio
- Balón volumétrico de 100.0 mL
- Placas de petri de 60 x 15 mm
- Colador comercial pequeño
- Quitosano
- Cloruro de sodio materia prima
- Acido acético 0.3M
- Aceite de oliva comercial
- Ibuprofeno materia prima
- Estufa
- Espátula pequeño

Procedimiento:

- Pesar 0.1 g de Cloruro de Sodio y colocar en un balón volumétrico de 100.0 mL
- Agregar 25 mL de solución de Quitosano al 2% (p/v) con aceite de oliva al 0.5% (Solución 2), agitar vigorosamente hasta homogenizar bien la mezcla.
- Llevar a volumen con solución de Quitosano al 2% y aceite de oliva al 0.5% (solución 2) y homogenizar. (Solución 3)
- Pesar 8 muestras de Ibuprofeno de 400 mg cada una.
- Tomar 8 placas de petri pequeñas, limpiar previamente con una gasa impregnada con alcohol e identificar con su respectivo código. (Ver Anexo N° 2)

- Agregar 10 mL de la solución 3 y seguidamente se adicionar 400 mg de Ibuprofeno con ayuda de un colador comercial fino, procurando distribuir el activo en toda la superficie de la solución de Quitosano.
- Llevar las placas a estufa a la temperatura especifica (Ver Anexo N° 3) durante un tiempo de aproximadamente 8 horas.
- Luego del periodo de secado, desmoldar las matrices con ayuda de una espátula, tapar y almacenar en un desecador.

4.4.4 Estudio in Vitro de liberación controlada de Ibuprofeno.

Para realizar el estudio in Vitro de liberación del Ibuprofeno por medio de las matrices de Quitosano se utilizó un Disolutor Erweka DT6 y un Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu, usando como medio de disolución Buffer fosfato pH 7.

Materiales y reactivos (ver preparación de reactivos en anexo N° 1):

- Beakers de 30 mL
- Beakers de 50 mL
- Embudos de vidrio pequeños
- Soporte metálico
- Papel filtro de poro grueso
- Jeringas plásticas de 10 mL
- Celdas de cuarzo (para espectrofotómetro)
- Disolutor Erweka DT6, Aparato 2 ⁽¹⁵⁾
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu
- Matrices de Quitosano obtenidas en el laboratorio
- Buffer fosfato pH= 7,2 ⁽¹⁵⁾

Procedimiento:

- Colocar 900 mL de Buffer fosfato pH 7 en los vasos del disolutor, ensamblar el aparato y equilibrar la temperatura a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- Colocar en cada vaso del disolutor una matriz de quitosano de acuerdo a la distribución que aparece en la Tabla N° 1, dejando un intervalo de 2 minutos entre cada muestra:

Tabla N° 1. Distribución de las matrices para prueba de disolución

Código matriz	Vaso del disolutor	Tiempo (minutos)
M ₁ (Q-I)/60	1	0
M ₂ (Q-I)/60	2	2
M ₃ (Q-I)/60	3	4
M ₅ (Q-I)/75	4	6
M ₆ (Q-I)/75	5	8
M ₇ (Q-I)/75	6	10
M ₉ (Q-N-I)/60	1	0
M ₁₀ (Q-N-I)/60	2	2
M ₁₁ (Q-N-I)/60	3	4
M ₁₃ (Q-N-I)/75	4	6
M ₁₄ (Q-N-I)/75	5	8
M ₁₅ (Q-N-I)/75	6	10

- Transcurridos los primeros 15 minutos, extraer muestras de 15 mL con ayuda de una jeringa, respetando el orden en el que se introdujeron las matrices al equipo.
- Filtrar las muestras extraídas con papel filtro de poro grueso y se recibir en beaker de 30 o 50 mL, sustituir el volumen de muestra extraído con un volumen igual del medio de disolución a 37°C .
- Continuar extrayendo muestras de 15 mL de cada una de las matrices a intervalos de 30 minutos hasta completar un tiempo de 3 horas.
- Filtrar todas las muestras extraídas y se recibir en beakers de 30 y 50 mL, procurando siempre sustituir el volumen extraído por un volumen igual de medio de disolución a 37°C .

- Leer cada una de las muestras extraídas y filtradas en Espectrofotómetro, a una longitud de onda de 264 nm. Anotar los resultados de las lecturas en la Tabla N° 4.
- Determinar las cantidades de Ibuprofeno liberadas por medio de una Curva de Calibración previamente construida con Estándar de Ibuprofeno (Ver Anexo No.4), anotar las cantidades liberadas en la Tabla N° 5.

El cálculo de las cantidades de Ibuprofeno liberadas se realizó de la siguiente forma:

- Se construyó una curva de calibración con estándar de Ibuprofeno (Concentración vs. Absorbancia) en Microsoft Excel de la cual se obtuvo la siguiente ecuación (Ver Anexo N° 4) :

$$y = 0.0018x - 0.0025$$

- En la ecuación anterior se despejó la variable x correspondiente a la concentración:

$$x = \frac{y}{0.0018} + 0.0025$$

- Posteriormente se sustituyó el valor de la variable "y" en la ecuación por los valores de absorbancia obtenidos para determinar la concentración a determinada absorbancia, teniendo así la siguiente ecuación:

$$\text{Conc. (} \mu\text{g/ mL)} = \frac{\text{Abs.}}{0.0018} + 0.0025$$

- Los valores obtenidos se multiplicaron por el factor de dilución de la muestra para obtener los μg de muestra liberados, para el caso el factor de dilución es 900, puesto que luego de extraer las muestras del disolutor no se llevó a ningún volumen, sino que directamente se realizaron las lecturas en el espectrofotómetro.

- Finalmente el resultado obtenido se dividió entre 1,000 para convertir la unidad de μg a mg .

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Obtención de Quitosano



Fig. N° 5 Quitina durante proceso de desacetilación para la obtención de Quitosano.

En la figura N° 5 se observa en el extremo izquierdo la Quitina antes del proceso de desacetilación y al extremo derecho el Quitosano obtenido, la temperatura durante el proceso oscilo entre los 95°C y 110°C, inmediatamente después de finalizar el proceso de desacetilación se observó que el pH del quitosano obtenido fue altamente básico (14), durante los lavados con agua destilada el pH fue disminuyendo hasta llegar a neutro. Al final del proceso se peso el producto obtenido siendo este de aproximadamente 82 g de Quitosano. Se observó además que el aspecto de la materia prima de partida es similar a la del producto obtenido.

5.2 Determinación del grado de desacetilación del Quitosano obtenido.

El contenido de grupos amino en las muestras de quitosano se determinó por titulación potenciométrica. Para ello se disolvió el polímero en ácido clorhídrico 0.3 M y se valoró la mezcla con hidróxido de sodio 0.1 N, tal y como se describió previamente. Los resultados de la valoración se muestran en la tabla N° 2.

Donde:

V(mL): Volumen de Hidróxido de sodio añadido.

pH: Incremento de pH que se experimenta la mezcla por cada MI de base adicionada.

\bar{V} (mL): Volumen promedio que se calcula con la fórmula: $(V_1 + V_2)/2$, para cada adicción, por ejemplo el volumen promedio al adicionar el mililitro 5 de NaOH 0.1N será: $(4+5)/2 = 4.5$ mL

$\Delta pH/\Delta V$: Es el cambio de pH con respecto al volumen y se calcula dividiendo ΔpH entre ΔV , en donde: $\Delta pH = pH_2 - pH_1$ y $\Delta V = V_2 - V_1$

Tabla N° 2. Resultados de las titulaciones potenciometrica del Quitosano obtenido para la elaboración de las matrices.

PRIMERA TITULACIÓN				SEGUNDA TITULACIÓN				TERCERA TITULACION			
		1a Derivada				1a Derivada				1a Derivada	
V(mL)	pH	\bar{V} (mL)	$\Delta pH/\Delta V$	V (mL)	Ph	\bar{V} (mL)	$\Delta pH/\Delta V$	V (mL)	Ph	\bar{V} (mL)	$\Delta pH/\Delta V$
0	1,25			0	1,20			0	1,21		
1	1,26	0,5	0.01	1	1,23	0,5	0,03	1	1,22	0,5	0.01
2	1,26	1,5	0.00	2	1,23	1,5	0,00	2	1,23	1,5	0.01
3	1,26	2,5	0.00	3	1,23	2,5	0,00	3	1,23	2,5	0.00
4	1,27	3,5	0.01	4	1,24	3,5	0,01	4	1,24	3,5	0.01
5	1,28	4,5	0.01	5	1,25	4,5	0,01	5	1,24	4,5	0.00
6	1,28	5,5	0.00	6	1,26	5,5	0,01	6	1,25	5,5	0.01
7	1,29	6,5	0.01	7	1,27	6,5	0,01	7	1,26	6,5	0.01
8	1,30	7,5	0.01	8	1,27	7,5	0,00	8	1,26	7,5	0.00
9	1,31	8,5	0.01	9	1,28	8,5	0,01	9	1,27	8,5	0.01
10	1,32	9,5	0.01	10	1,28	9,5	0,00	10	1,28	9,5	0.01
11	1,32	10,5	0.00	11	1,29	10,5	0,01	11	1,29	10,5	0.01
12	1,33	11,5	0.01	12	1,30	11,5	0,01	12	1,30	11,5	0.01
13	1,34	12,5	0.01	13	1,31	12,5	0,01	13	1,31	12,5	0.01
14	1,35	13,5	0.01	14	1,32	13,5	0,01	14	1,32	13,5	0.01
15	1,36	14,5	0.01	15	1,33	14,5	0,01	15	1,33	14,5	0.01
16	1,37	15,5	0.01	16	1,34	15,5	0,01	16	1,34	15,5	0.01
17	1,37	16,5	0.00	17	1,35	16,5	0,01	17	1,35	16,5	0.01
18	1,38	17,5	0.01	18	1,36	17,5	0,01	18	1,36	17,5	0.01

Tabla N° 2. Continuación.

19	1,39	18,5	0.01	19	1,37	18,5	0,01	19	1.37	18,5	0.01
20	1,40	19,5	0.01	20	1,38	19,5	0,01	20	1.38	19,5	0.01
21	1,41	20,5	0.01	21	1,39	20,5	0,01	21	1.39	20,5	0.01
22	1,42	21,5	0.01	22	1,40	21,5	0,01	22	1.40	21,5	0.01
23	1,43	22,5	0.01	23	1,41	22,5	0,01	23	1.41	22,5	0.01
24	1,44	23,5	0.01	24	1,42	23,5	0,01	24	1.42	23,5	0.01
25	1,45	24,5	0.01	25	1,43	24,5	0,01	25	1.43	24,5	0.01
26	1,46	25,5	0.01	26	1,44	25,5	0,01	26	1.44	25,5	0.01
27	1,47	26,5	0.01	27	1,45	26,5	0,01	27	1.45	26,5	0.01
28	1,48	27,5	0.01	28	1,46	27,5	0,01	28	1.46	27,5	0.01
29	1,49	28,5	0.01	29	1,47	28,5	0,01	29	1.47	28,5	0.01
30	1,50	29,5	0.01	30	1,48	29,5	0,01	30	1.48	29,5	0.01
31	1,51	30,5	0.01	31	1,49	30,5	0,01	31	1.49	30,5	0.01
32	1,53	31,5	0.02	32	1,51	31,5	0,02	32	1.50	31,5	0.01
33	1,54	32,5	0.01	33	1,52	32,5	0,01	33	1.51	32,5	0.01
34	1,55	33,5	0.01	34	1,53	33,5	0,01	34	1.53	33,5	0.02
35	1,57	34,5	0.02	35	1,55	34,5	0,02	35	1.55	34,5	0.02
36	1,58	35,5	0.01	36	1,56	35,5	0,01	36	1.56	35,5	0.01
37	1,59	36,5	0.01	37	1,57	36,5	0,01	37	1.57	36,5	0.01
38	1,61	37,5	0.02	38	1,59	37,5	0,02	38	1.59	37,5	0.02
39	1,62	38,5	0.01	39	1,61	38,5	0,02	39	1.61	38,5	0.02
40	1,64	39,5	0.02	40	1,62	39,5	0,01	40	1.62	39,5	0.01
41	1,66	40,5	0.02	41	1,64	40,5	0,02	41	1.65	40,5	0.03
42	1,68	41,5	0.02	42	1,66	41,5	0,02	42	1.66	41,5	0.01
43	1,70	42,5	0.02	43	1,68	42,5	0,02	43	1.68	42,5	0.02
44	1,72	43,5	0.02	44	1,70	43,5	0,02	44	1.69	43,5	0.01
45	1,74	44,5	0.02	45	1,72	44,5	0,02	45	1.71	44,5	0.02
46	1,76	45,5	0.02	46	1,74	45,5	0,02	46	1.74	45,5	0.03
47	1,78	46,5	0.02	47	1,77	46,5	0,03	47	1.75	46,5	0.01
48	1,81	47,5	0.03	48	1,80	47,5	0,03	48	1.78	47,5	0.03
49	1,84	48,5	0.03	49	1,83	48,5	0,03	49	1.83	48,5	0.05
50	1,87	49,5	0.03	50	1,86	49,5	0,03	50	1.86	49,5	0.03
51	1,89	50,5	0.02	51	1,89	50,5	0,03	51	1.89	50,5	0.03
52	1,93	51,5	0.04	52	1,92	51,5	0,03	52	1.91	51,5	0.02
53	1,97	52,5	0.04	53	1,96	52,5	0,04	53	1.94	52,5	0.03
54	2,02	53,5	0.05	54	2,02	53,5	0,06	54	1.98	53,5	0.02
55	2,07	54,5	0.05	55	2,07	54,5	0,05	55	2.07	54,5	0.09
56	2,15	55,5	0.08	56	2,13	55,5	0,06	56	2.13	55,5	0.06
57	2,23	56,5	0.08	57	2,22	56,5	0,09	57	2.23	56,5	0.10
58	2,31	57,5	0.08	58	2,32	57,5	0,10	58	2.33	57,5	0.10
59	2,44	58,5	0.13	59	2,46	58,5	0,14	59	2.48	58,5	0.15

Tabla N° 2. Continuación

60	2,68	59,5	0.24	60	2,66	59,5	0,20	60	2.69	59,5	0.21
61	2,98	60,5	0.30	61	3,10	60,5	0,44	61	3.15	60,5	0.46
62	4,16	61,5	1.18	62	4,13	61,5	1,03	62	4.68	61,5	1.53
63	5,03	62,5	0.87	63	5,03	62,5	0,90	63	5.58	62,5	0.90
64	5,34	63,5	0.31	64	5,30	63,5	0,27	64	5.84	63,5	0.26
65	5,57	64,5	0.23	65	5,55	64,5	0,25	65	6.06	64,5	0.22
66	5,77	65,5	0.20	66	5,81	65,5	0,26	66	6.31	65,5	0.25
67	5,97	66,5	0.20	67	5,95	66,5	0,14	67	6.46	66,5	0.15
68	6,06	67,5	0.09	68	6,05	67,5	0,10	68	6.57	67,5	0.11
69	6,18	68,5	0.12	69	6,15	68,5	0,10	69	6.68	68,5	0.11
70	6,29	69,5	0.11	70	6,27	69,5	0,12	70	6.83	69,5	0.15
71	6,38	70,5	0.09	71	6,38	70,5	0,11	71	6.98	70,5	0.15
72	6,48	71,5	0.10	72	6,48	71,5	0,10	72	7.11	71,5	0.13
73	6,60	72,5	0.12	73	6,58	72,5	0,10	73	7.25	72,5	0.14
74	6,74	73,5	0.14	74	6,69	73,5	0,11	74	7.37	73,5	0.12
75	6,89	74,5	0.15	75	6,81	74,5	0,12	75	7.57	74,5	0.20
76	7,55	75,5	0.66	76	7,24	75,5	0,43	76	7.79	75,5	0.22
77	8,85	76,5	1.30	77	8,77	76,5	1,53	77	9.42	76,5	1.63
78	9,61	77,5	0.76	78	9,60	77,5	0,83	78	10.22	77,5	0.80
79	10,13	78,5	0.52	79	10,07	78,5	0,47	79	10.52	78,5	0.30
80	10,52	79,5	0.39	80	10,47	79,5	0,40	80	10.92	79,5	0.40
81	10,90	80,5	0.38	81	10,85	80,5	0,38	81	11.15	80,5	0.23
82	11,20	81,5	0.30	82	11,14	81,5	0,29	82	11.25	81,5	0.10
83	11,39	82,5	0.19	83	11,34	82,5	0,20	83	11.41	82,5	0.15
84	11,53	83,5	0.14	84	11,48	83,5	0,14	84	11.57	83,5	0.16
85	11,63	84,5	0.10	85	11,60	84,5	0,12	85	11.66	84,5	0.09
86	11,72	85,5	0.09	86	11,67	85,5	0,07	86	11.73	85,5	0.07
87	11,79	86,5	0.07	87	11,76	86,5	0,09	87	11.84	86,5	0.11
88	11,86	87,5	0.07	88	11,81	87,5	0,05	88	11.89	87,5	0.05
89	11,90	88,5	0.04	89	11,85	88,5	0,04	89	11.91	88,5	0.02
90	11,94	89,5	0.04	90	11,91	89,5	0,06	90	11.94	89,5	0.03
91	11,98	90,5	0.04	91	11,94	90,5	0,03	91	11.97	90,5	0.03
92	12,02	91,5	0.04	92	11,98	91,5	0,04	92	12.03	91,5	0.06
93	12,05	92,5	0.03	93	12,01	92,5	0,03	93	12.05	92,5	0.02
94	12,08	93,5	0.03	94	12,04	93,5	0,03	94	12.07	93,5	0.02
95	12,10	94,5	0.02	95	12,07	94,5	0,03	95	12.09	94,5	0.02
96	12,10	95,5	0.00	96	12,09	95,5	0,02	96	12.13	95,5	0.040
97	12,15	96,5	0.05	97	12,11	96,5	0,02	97	12.15	96,5	0.02
98	12,17	97,5	0.02	98	12,14	97,5	0,03	98	12.17	97,5	0.02
99	12,19	98,5	0.02	99	12,16	98,5	0,02	99	12.18	98,5	0.01
100	12,21	99,5	0.02	100	12,18	99,5	0,02	100	12.2	99,5	0.02

En la Tabla N° 2 se muestran los valores de pH obtenidos durante las titulaciones potenciométrica realizadas al Quitosano obtenido, en dicha tabla se puede observar que a medida se agrega NaOH 0.1N se obtienen leves cambios de pH y al alcanzar un volumen de 62 ml se registra un cambio elevado de pH, posteriormente al seguir adicionando la base el cambio de pH continua siendo leve hasta alcanzar un volumen de 77 mL cuando se registra nuevamente un cambio elevado de pH de más de 1 unidad. Los puntos en los cuales se registraron los cambios sustanciales de pH se conocen como punto de inflexión menor y punto de inflexión mayor respectivamente, estos datos se encuentran sombreados en la Tabla N° 2

A continuación se muestra un ejemplo del cálculo del grado de desacetilación del Quitosano obtenido:

- Primero se corrigieron los volúmenes correspondientes a los puntos de inflexión mayor y menor con el factor de corrección del NaOH 0.1N:

Volumen punto de inflexión menor: 61,5 mL

Volumen punto de inflexión mayor: 76,5 mL

Volumen corregido= (Vreal punto inflexión) (factor de corrección NaOH 0.1N)

Volumen corregido 1= 61,5 x 1.102933 = **67.83 mL**

Volumen corregido 2 = 76, 5 x 1.102933= **84.37 mL**

- Luego de corregir los volúmenes se aplicó la ecuación del grado de desacetilación, sustituyendo los volúmenes corregidos:

$$\%NH_2 = [16.1 (y - x) f] / w$$

$$\%NH_2 = \frac{16.1 (84.37 - 67.83) 0.1}{0.250} = 96.6\%$$

En las siguientes figuras se muestran los gráficos de las titulaciones potenciométrica y de la primera derivada del Quitosano obtenido para la elaboración de las matrices.

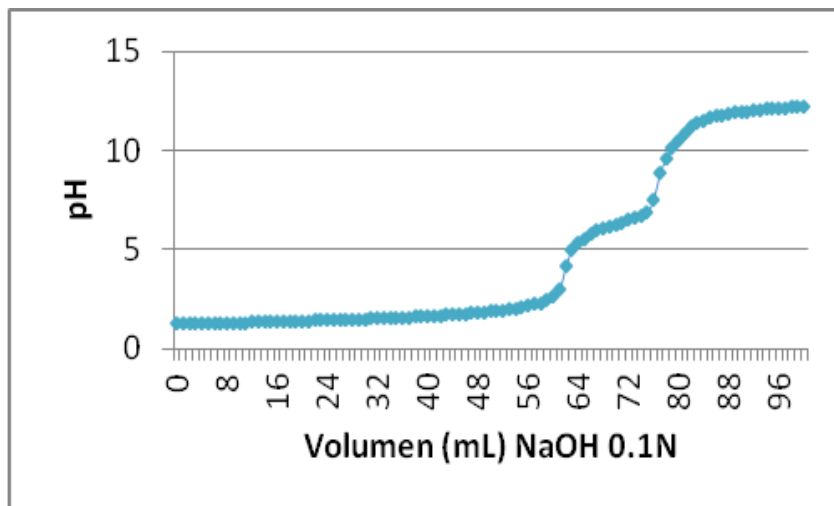


Fig. N° 6. Gráfico de primera valoración potenciométrica

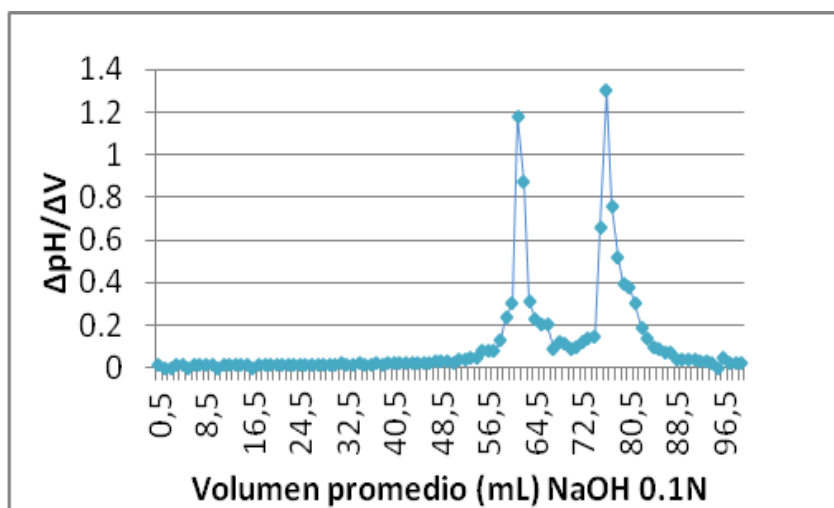


Fig. N° 7 Gráfico de la primera derivada de 1ª valoración potenciométrica

En la figura N° 6 se observa de manera gráfica el resultado de la valoración potenciométrica de la primera muestra de quitosano, en este no se visualiza

claramente los puntos de inflexión, no así en la Figura N° 7 donde se puede observar claramente los dos puntos de inflexión, dicho grafico corresponde a la primera derivada de la 1ª valoración potenciométrica.

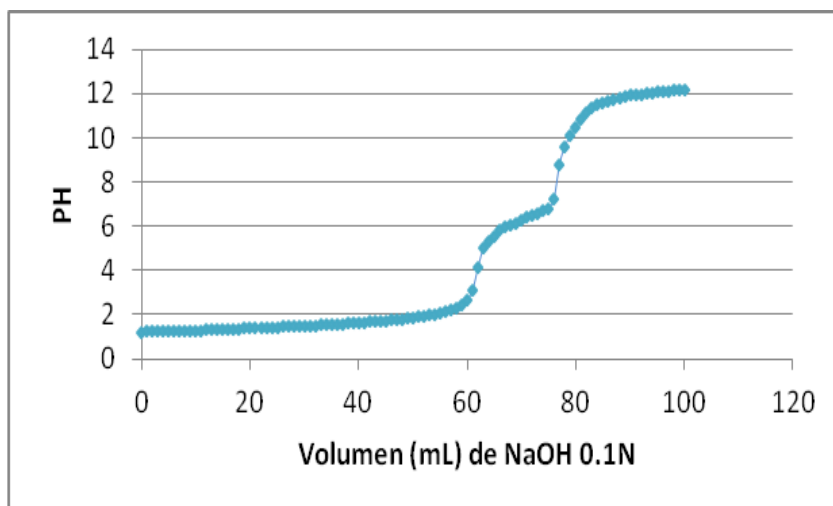


Figura N° 8 Gráfico de la segunda valoración potenciométrica

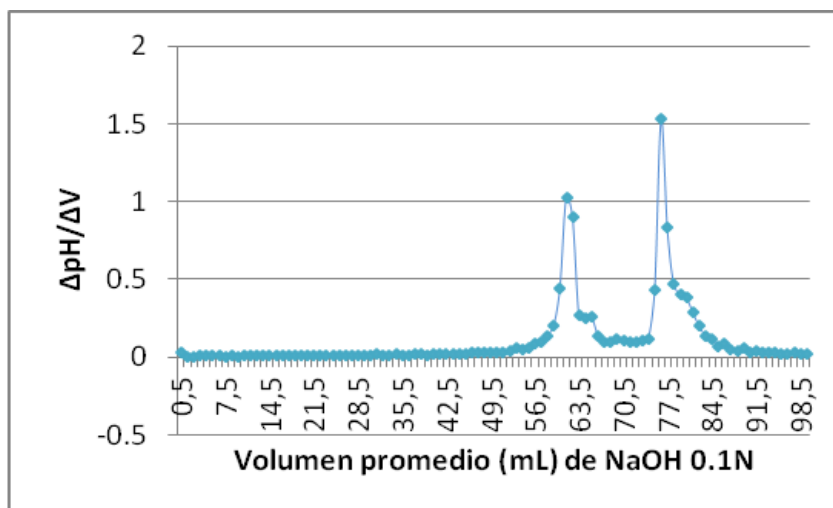


Fig. N° 9 Gráfico de la primera derivada de la 2ª valoración potenciométrica

En las figuras N° 8 y N° 9 se muestran los gráficos de la 2ª valoración potenciométrica y de la primera derivada de la misma, en dichos gráficos se observa claramente la diferencia en la definición de los puntos de inflexión

obtenidos, así mismo se observa que los gráficos obtenidos son similares a los de la primera muestra.

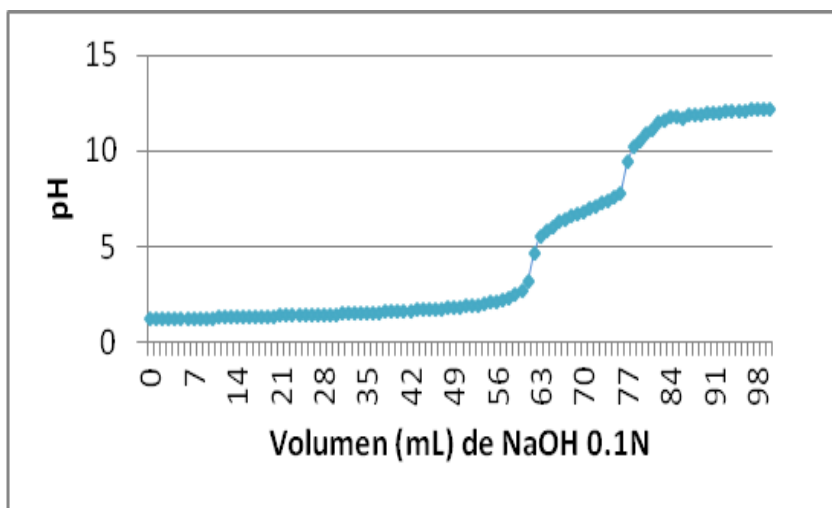


Figura N° 10 Gráfico de la tercera valoración potenciométrica

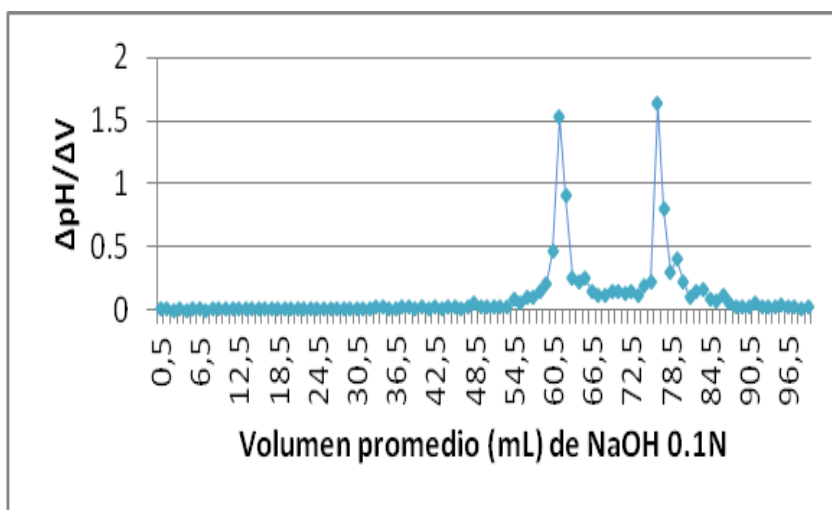


Fig. N° 11 Gráfico de la primera derivada de la 3ª valoración potenciométrica

Las figuras N° 10 y N° 11 muestran los gráficos de la valoración potenciométrica y de la primera derivada correspondientes a la tercera muestra de Quitosano, donde se puede observar que los resultados obtenidos son similares a los de las dos primeras muestras, los puntos de inflexión mayor y menor (cambios

significativos de pH) se observaron a los 77 mL y 62 mL respectivamente para las tres muestras de Quitosano.

Para las tres muestras de Quitosano se produce una curva de titulación con dos puntos de inflexión, los porcentajes de desacetilación se determinaron según el criterio de la primera derivada. La diferencia entre los dos puntos de inflexión en la curva de titulación corresponde a la cantidad de ácido requerido para protonar los grupos aminos del quitosano, la concentración de estos se determina utilizando la siguiente ecuación N° 1 (ver página 37)

Los resultados del cálculo del grado de desacetilación de las tres muestras de Quitosano se muestran en la Tabla N° 3

Tabla N° 3: Resumen de resultados del grado de desacetilación

No de titulación	Peso muestra	x*	y*	% NH ₂
1	0,250 g	61,5	76,5	96.6%
2	0,251 g	61,5	76,5	96.21%
3	0,249 g	61,5	76,5	96.99%
Promedio	-----	-----	-----	96.60%

*Los valores "x" e "y" han sido corregidos con el factor de corrección del NaOH 0.1 N

En la tabla N° 3 se muestran los resultados obtenidos de las tres titulaciones potenciométricas de las muestras provenientes de quitosano obtenido a través del proceso de desacetilación con NaOH al 50% (p/v), se observa que los resultados del grado de desacetilación entre las muestras es similar, lo que indica que se obtuvo un producto homogéneo del proceso.

5.3 Elaboración de matrices de Quitosano e incorporación del Ibuprofeno.



Fig. N° 12 Matrices de Quitosano-Ibuprofeno secadas a 60°C

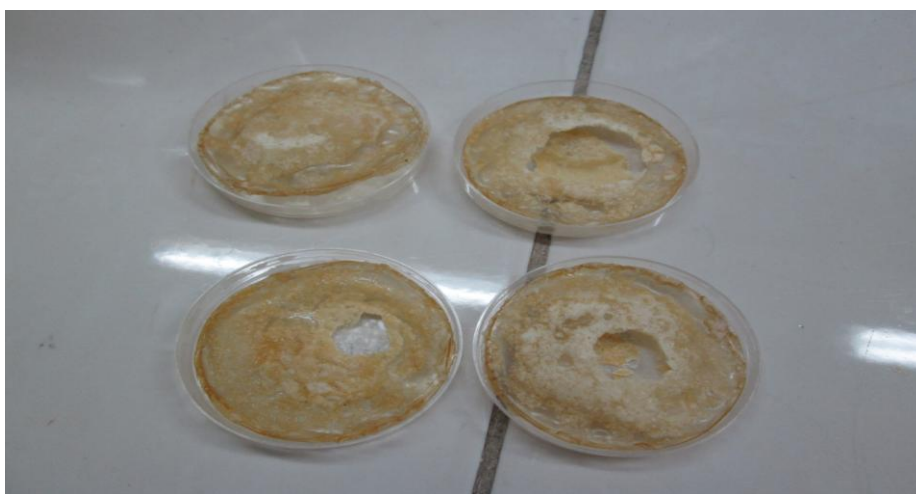


Fig. N° 13 Matrices de Quitosano-Ibuprofeno secadas a 75°C

En las figuras N° 12 y N° 13 se muestran las matrices elaboradas con Quitosano e Ibuprofeno secadas a dos diferentes temperaturas, se observa que las matrices que se secaron a 75°C no se desmoldaron con igual facilidad que las que se secaron a 60°C, ya que al separar las muestras el centro de estas estaba pegado al molde.

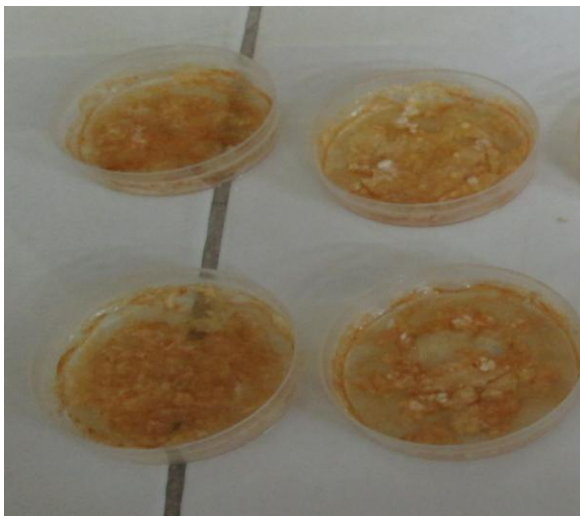


Fig. N° 14 Matrices de Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio secadas a 60°C

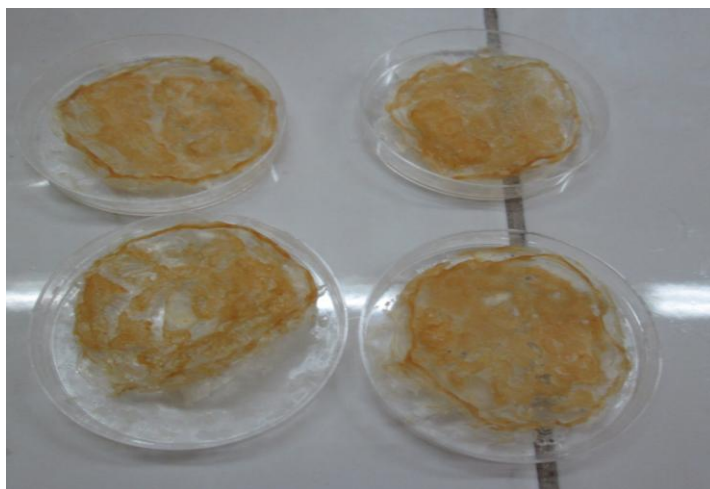


Fig. N° 15 Matrices de Quitosano-Ibuprofeno-Cloruro de sodio secadas a 75°C

En las figuras N° 14 y N° 15 se presentan las matrices elaboradas con Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de Sodio, las cuales también fueron secadas a dos diferentes temperaturas, se observa que dichas matrices presentan una apariencia diferente a las demás muestras compuestas solamente por quitosano e Ibuprofeno, además se puede apreciar que estas matrices se desmoldaron con mas facilidad ya que no se necesito utilizar una espátula.

5.4 Estudio in Vitro de liberación controlada de Ibuprofeno por medio de las matrices de Quitosano

El estudio de liberación del Ibuprofeno contenido en las matrices de quitosano que se elaboraron en el laboratorio se realizó por medio de una prueba de disolución tal y como se ha descrito anteriormente, dicha prueba se realizó con 3 muestras de cada tipo de matrices, es decir un total de 12 muestras. Las absorbancias obtenidas de cada una de las matrices de quitosano se recopilaron en la tabla N° 4.

Tabla N° 4: Absorbancias obtenidas de las muestra extraídas a diferentes intervalos de tiempo.

Código/Abs/Tiempo	15 min	30 min	60min	90min	120min	150min	180min
M1 (Q-I)/60°C	0.283	0.371	0.470	0.534	0.533	0.565	0.573
	0.286	0.370	0.470	0.539	0.539	0.562	0.572
	0.285	0.370	0.471	0.535	0.533	0.560	0.571
M2 (Q-I)/60°C	0.207	0.303	0.384	0.427	0.503	0.524	0.578
	0.213	0.310	0.387	0.431	0.508	0.532	0.579
	0.213	0.311	0.387	0.431	0.508	0.533	0.579
M3 (Q-I)/60°C	0.189	0.333	0.444	0.599	0.616	0.621	0.628
	0.186	0.334	0.446	0.604	0.607	0.628	0.633
	0.185	0.333	0.445	0.600	0.565	0.625	0.625
M4 (Q-I)/75°C	0.180	0.291	0.379	0.442	0.493	0.502	0.537
	0.181	0.290	0.394	0.443	0.495	0.507	0.538
	0.180	0.290	0.380	0.445	0.492	0.505	0.536
M5 (Q-I)/75°C	0.304	0.321	0.385	0.410	0.432	0.492	0.549
	0.303	0.326	0.388	0.418	0.431	0.501	0.569
	0.303	0.325	0.385	0.412	0.433	0.502	0.550
M6 (Q-I)/75°C	0.195	0.244	0.320	0.373	0.414	0.469	0.494
	0.198	0.247	0.324	0.379	0.418	0.473	0.494
	0.198	0.247	0.325	0.379	0.418	0.474	0.494

Tabla N° 4. Continuación.

M7(Q-N-I)/60°C	0.326	0.365	0.391	0.479	0.549	0.568	0.573
	0.328	0.363	0.392	0.480	0.555	0.568	0.579
	0.328	0.366	0.391	0.480	0.562	0.569	0.576
M8 (Q-N-I)/60°C	0.319	0.396	0.439	0.536	0.574	0.617	0.621
	0.322	0.403	0.443	0.540	0.581	0.620	0.621
	0.321	0.404	0.44	0.546	0.581	0.621	0.622
M9(Q-N-I)/60°C	0.297	0.369	0.533	0.578	0.581	0.606	0.623
	0.298	0.373	0.535	0.578	0.567	0.609	0.630
	0.299	0.372	0.536	0.579	0.588	0.610	0.627
M10(Q-N-I)/75°C	0.297	0.357	0.517	0.533	0.623	0.675	0.644
	0.300	0.358	0.518	0.533	0.616	0.671	0.634
	0.301	0.358	0.517	0.534	0.625	0.682	0.645
M11(Q-N-I)/75°C	0.271	0.403	0.555	0.622	0.596	0.663	0.741
	0.271	0.407	0.555	0.629	0.596	0.671	0.756
	0.272	0.408	0.553	0.629	0.600	0.666	0.744
M12(Q-N-I)/75°C	0.348	0.397	0.475	0.593	0.595	0.642	0.740
	0.352	0.398	0.478	0.593	0.601	0.634	0.725
	0.356	0.399	0.476	0.591	0.601	0.644	0.739
Tableta de Ibuprofeno 400 mg	0.588	0.704	0.727	0.735	0.738	0.738	0.708
	0.593	0.709	0.736	0.742	0.742	0.742	0.710
	0.594	0.710	0.737	0.744	0.744	0.743	0.710

En la Tabla N° 4 se observan las absorbancias obtenidas para cada una de las muestras, a partir de dichas absorbancias se calculó la cantidad de Ibuprofeno liberada por las matrices en cada uno de los intervalos de tiempo, por medio de una curva de calibración con estándar de Ibuprofeno tal y como se ha descrito en el Capítulo V, sección 5.4.4 (ver página 43), las cantidades calculadas en miligramos se han recopilado en la Tabla N° 5.

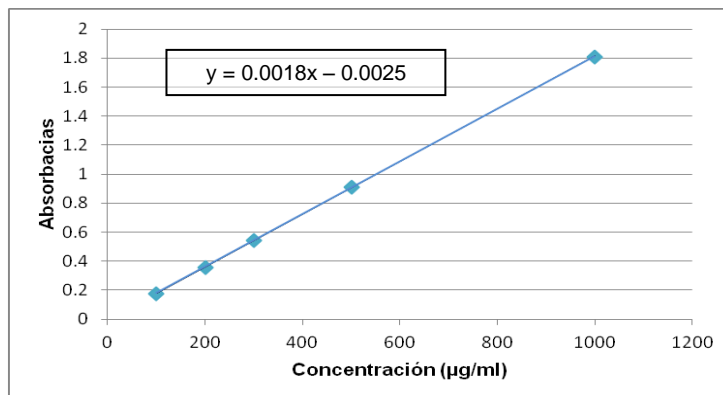


Fig. N° 16. Curva de calibración estándar de Ibuprofeno

Tabla N° 5. Cantidades de Ibuprofeno liberadas en miligramos

Código/tiempo	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
M1(Q-I)/60°C	141.50	185.50	235.00	267.00	266.50	282.50	286.50
	143.00	185.00	235.00	267.50	269.50	281.00	281.00
	142.50	185.00	235.50	267.50	266.50	280.00	285.50
PROMEDIO	142.33	185.16	235.16	268.00	267.50	281.16	286.00
M2(Q-I)/ 60°C	103.50	151.50	192.00	213.50	251.50	262.00	289.00
	106.50	155.00	193.00	215.50	254.00	266.00	289.50
	106.50	155.50	193.50	215.50	254.00	266.50	289.50
PROMEDIO	105.50	154.00	193.00	214.83	253.16	264.83	289.33
M3 (Q-I)/ 60°C	94.50	166.50	222.00	299.50	305.00	310.50	314.00
	93.00	167.00	223.00	302.00	303.50	314.00	316.50
	92.50	166.50	222.50	300.00	304.00	312.50	312.50
PROMEDIO	93.33	166.66	222.50	300.50	304.16	312.33	314.33
M4(Q-I)/ 75°C	90.00	145.50	189.50	221.00	256.50	251.00	268.50
	90.50	145.00	197.00	221.50	247.50	253.50	269.00
	90.00	145.00	190.00	222.50	246.00	252.50	268.00
PROMEDIO	90.16	145.16	192.16	221.66	246.66	252.33	268.50

Tabla N° 5. Continuación.

M5(Q-I)/ 75°C	152.00	160.50	192.50	205.50	216.00	246.00	274.50
	151.50	163.00	194.00	209.00	215.50	250.50	277.00
	152.50	161.50	193.00	206.50	215.00	251.00	275.50
PROMEDIO	152.00	161.66	193.16	207.00	215.50	249.16	275.66
M6(Q-I)/ 75°C	97.50	122.00	160.00	186.50	207.00	234.50	247.00
	99.00	123.50	162.00	189.50	209.00	236.50	247.00
	99.00	123.50	162.50	189.50	209.00	237.00	247.00
PROMEDIO	98.50	123.00	161.50	188.50	208.33	236.00	247.00
M7(Q-I-N)/ 60°	163.00	182.50	195.50	239.50	274.50	284.00	286.50
	164.00	181.50	196.00	240.00	277.50	284.00	289.50
	164.00	183.00	195.50	240.00	281.00	284.50	288.00
PROMEDIO	163.66	182.33	195.66	289.83	277.66	284.16	288.00
M8(Q-I-N)/ 60°	159.50	198.00	219.50	268.00	287.00	308.50	310.50
	161.00	201.50	221.50	270.00	290.50	310.00	310.50
	160.50	201.00	222.00	273.00	290.50	310.50	311.00
PROMEDIO	160.33	200.50	221.00	270.33	289.33	309.66	310.66
M9(Q-I-N)/ 60°	148.50	184.50	266.50	289.00	290.50	303.00	311.50
	149.00	186.50	267.50	289.00	283.50	304.50	315.00
	149.50	186.00	268.50	289.50	294.00	305.00	313.50
PROMEDIO	149.00	185.66	267.33	289.16	289.33	304.16	313.33
M10 (Q-I-N)/ 75°	148.50	178.50	258.50	266.50	311.50	337.50	322.00
	150.00	179.00	259.00	266.50	308.00	335.50	317.00
	150.50	179.00	258.50	267.00	312.50	341.00	322.50
PROMEDIO	149.66	178.83	258.66	266.66	310.66	338.00	320.50
M11(Q-I-N)/ 75°	135.50	201.50	277.50	311.00	321	331.50	370.50
	135.50	203.50	277.50	314.50	321.5	335.50	378.00
	136.00	204.00	276.50	314.50	325.5	333.00	372.00
PROMEDIO	135.66	203.00	277.16	313.33	298.66	333.33	373.50
M12(Q-I-N)/ 75°	174.00	198.50	237.50	296.50	297.50	321.00	370.00
	176.00	199.00	239.00	296.50	300.50	317.00	362.50
	178.00	199.50	238.00	295.50	300.50	322.00	369.50
PROMEDIO	176.00	199.00	238.16	296.16	299.50	320.00	367.33

Tabla N° 5. Continuación.

M12(Q-I.N)/ 75°	174.00	198.50	237.50	296.50	297.50	321.00	370.00
	176.00	199.00	239.00	296.50	300.50	317.00	362.50
	178.00	199.50	238.00	295.50	300.50	322.00	369.50
PROMEDIO	176.00	199.00	238.16	296.16	299.50	320.00	367.33
Tableta de Ibuprofeno 400 mg	294.00	352.00	363.50	367.50	369.00	357.50	354.00
	296.50	354.50	368.00	371.00	371.00	361.00	355.00
	297.00	355.00	368.50	372.00	371.50	362.00	355.00
PROMEDIO	295.83	353.83	366.66	370.16	370.50	360.16	354.66

En la Tabla N° 5 se muestran las cantidades de Ibuprofeno liberadas por las matrices de Quitosano en los diferentes intervalos de tiempo, junto al ensayo de liberación se llevó un control con Ibuprofeno tableta de 400 mg (Lote: P290711 y Vence: 06/2014) con el objetivo de comparar la liberación del activo en las matrices de quitosano con la liberación del activo de dicho control; en la tabla N° 5 se puede observar que las cantidades iniciales del activo correspondientes a las matrices de Quitosano son bajas, no así, en la tableta de Ibuprofeno la cual liberó en los primeros 15 minutos más del 50% del activo (200 mg), posteriormente se observa que las matrices de Quitosano continuaron liberando cantidades pequeñas de forma ascendente y al observar el comportamiento de la tableta de ibuprofeno se puede apreciar que esta continuó liberando cantidades mínimas alcanzando la cantidad máxima al cabo de 2 horas, puesto que a partir de las dos y media horas se observa que las cantidades del activo comienzan a disminuir.

Los resultados se muestran de manera grafica para cada grupo de muestras en las figuras N° 17 a la N° 20 que se presentan a continuación.

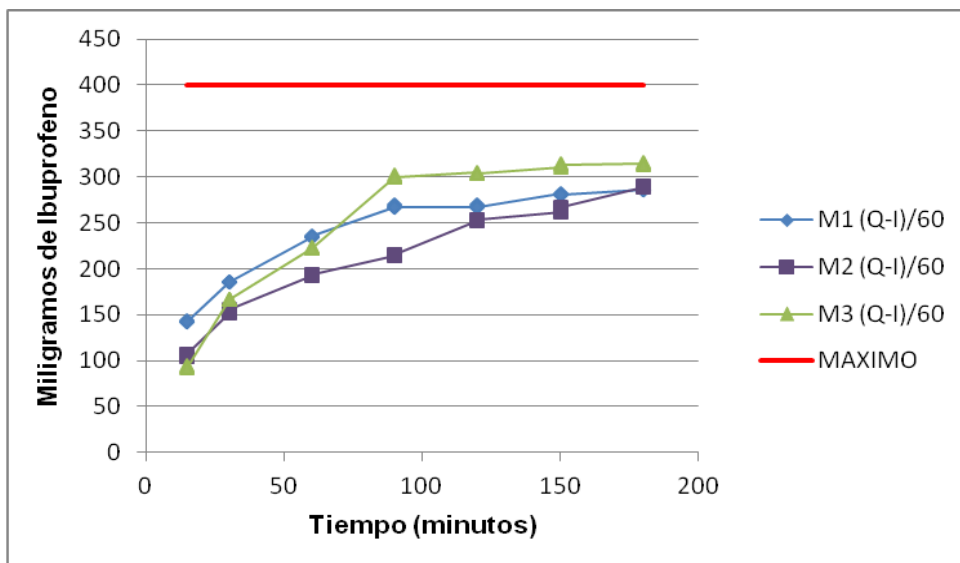


Fig. N° 17 Gráfico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano e Ibuprofeno, secadas a una temperatura de 60°C

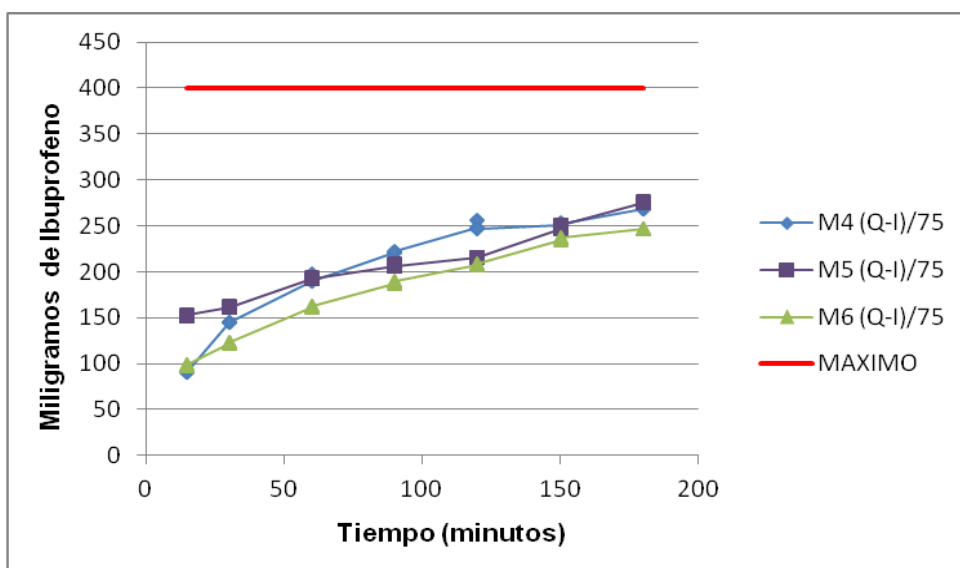


Fig. N° 18 Gráfico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano e Ibuprofeno, secadas a una temperatura de 75°C

En las figuras N° 17 y N° 18 se presentan las cantidades liberadas de Ibuprofeno de las matrices compuestas solamente por Quitosano, secadas a 60°C y 75°C respectivamente, se puede observar que las muestras presentaron un comportamiento similar entre si, puesto que inicialmente liberaron cantidades del activo en bajos porcentajes, posteriormente se observa que al incrementar el tiempo, las cantidades liberadas de activo aumentaron constantemente, además no se observa ninguna disminución en las cantidades liberadas. Si se toma en cuenta que lo que se busca es una liberación controlada del activo, es decir una cantidad más baja a lo largo del tiempo; las matrices de Quitosano-Ibuprofeno que se secaron a 75°C muestran mejores resultados ya que liberaron menores cantidades que las que fueron secadas a 60°C.

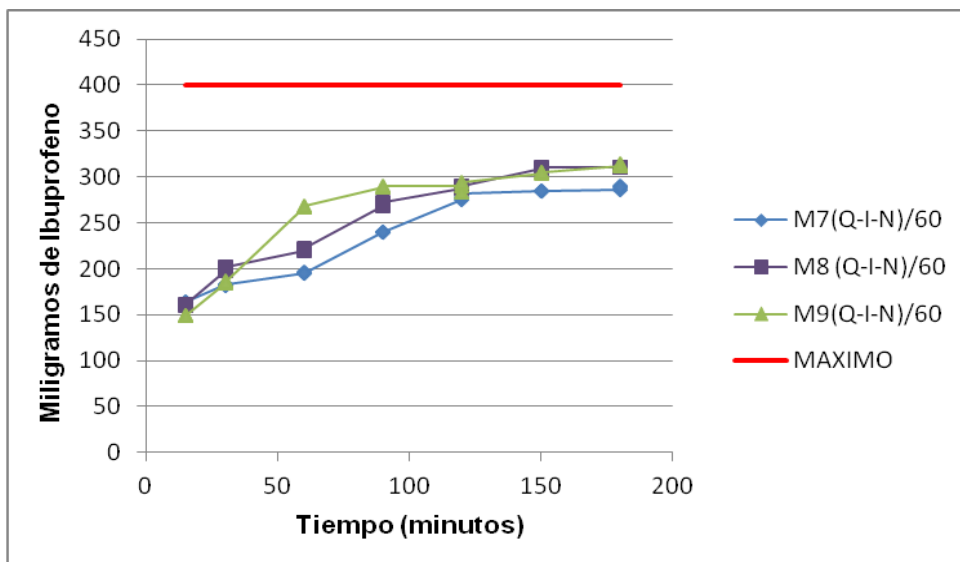


Fig. N° 19 Gráfico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de Sodio, secadas a una temperatura de 60°C

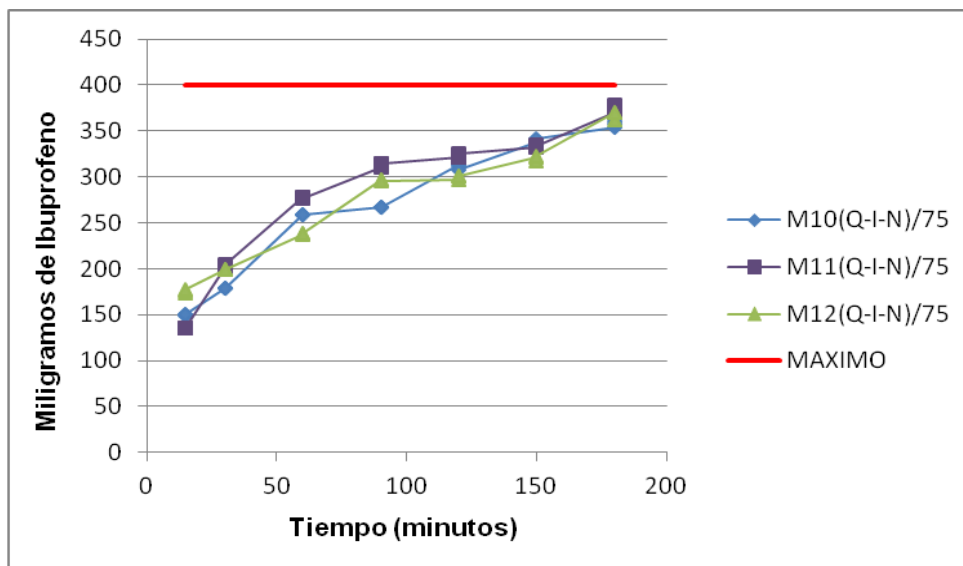


Fig. N° 20 Gráfico de liberación de las matrices compuestas por Quitosano, Ibuprofeno y Cloruro de Sodio, secadas a una temperatura de 75°C

En las figuras N° 19 y N° 20 se muestran los gráficos correspondientes a las matrices de Quitosano a las cuales se les incorporó Cloruro de sodio con el fin de formar poros en las matrices y observar así la influencia de esta sustancia en la liberación del activo, se observa que el comportamiento de todas las matrices que se secaron tanto a 60°C como a 75°C es similar entre sí y a las muestras compuestas solamente por Quitosano, puesto que estas matrices también liberaron cantidades pequeñas de Ibuprofeno a lo largo del tiempo de prueba, de forma ascendente sin presentar ninguna disminución en las cantidades liberadas. Se puede decir además que las muestras secadas a 60°C muestran mejores resultados, considerando también que lo que se desea es una liberación lenta del activo, es decir, una menor cantidad liberada a lo largo de los tiempos de prueba.

Al comparar los resultados presentados en las figuras anteriores con los resultados obtenidos por la tableta de Ibuprofeno de 400 mg se puede apreciar fácilmente que la tableta presenta una liberación casi completa al cabo de 3

horas (Ver Figura No. 17), observándose una disminución del activo a partir de los 180 minutos (dos y media horas).

En todas las matrices sometidas a la prueba se observó de manera general que inicialmente liberaron un promedio de 135 miligramos de Ibuprofeno equivalente al 33.6 % de la cantidad del activo incorporado a las muestras (400 mg) (Ver Tabla N° 6), así mismo, las muestras liberaron como máximo un promedio de 304.5 miligramos del principio activo lo que es equivalente a un 76.12% en relación a la cantidad incorporada en cada muestra. Al comparar los resultados obtenidos en la tableta de Ibuprofeno 400 miligramos, se observa que dicha muestra liberó inicialmente un promedio de 285.93 miligramos del activo (73.95 %), los porcentajes de activo liberado por las muestras y la tableta se muestran en la tabla N° 6:

Tabla N° 6. Porcentajes de activo liberado para las muestras (promedio) y tableta comercial de Ibuprofeno 400 mg

Tiempo	Matrices de Quitosano*	Tableta de Ibuprofeno
15 minutos	33.66%	73.95%
30 minutos	43.44%	88.46%
60 minutos	55.32%	91.66%
90 minutos	65.12%	92.54%
120 minutos	67.14%	92.62%
150 minutos	72.6%	90.04%
180 minutos	76.12%	88.66%

* Los porcentajes presentados son generales, incluyen los porcentajes de los diferentes tipos de matrices elaboradas (composición y temperatura de secado).

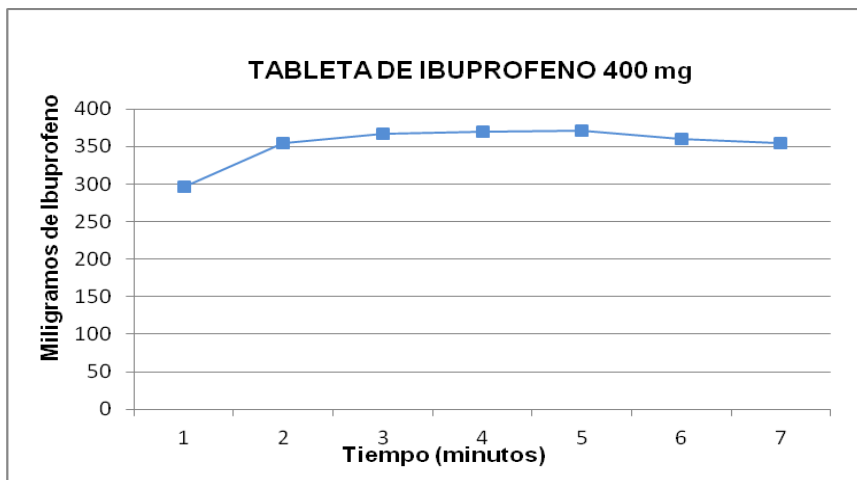


Fig. N° 21 Gráfico de cantidades liberadas por tableta comercial de 400 mg

5.5 Análisis estadístico de los resultados obtenidos.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó a través del Análisis de Varianza Multifactorial (ANOVA) por medio del programa Statgraphics CENTURION XVI Versión 16.1.15, con el fin de determinar si los diferentes factores tienen significancia sobre la cantidad de Ibuprofeno liberada por las matrices. Para realizar dicho análisis se tomaron como factores los siguientes parámetros:

FACTOR A: composición de las matrices (Quitano-Ibuprofeno y Quitano-Ibuprofeno-Cloruro de Sodio)

FACTOR B: la temperatura de secado de las matrices de Quitano (60°C y 75°C).

FACTOR C: los diferentes intervalos de tiempo en los que se midieron las cantidades liberadas de Ibuprofeno.

Estos tres factores se tomaron como variables independientes, siendo la variable dependiente las cantidades de principio activo liberadas, puesto que la

cantidad de activo liberada depende de las condiciones de los factores antes mencionados.

- **Planteamiento de Hipótesis:**

1. Probar que no hay diferencia debido al Factor A (composición de las matrices)

$$H_0: \mu_A = \mu_A$$

No hay diferencia en la cantidad liberada de Ibuprofeno debido a la composición de las matrices.

$$H_a: \mu_A \neq \mu_A$$

Si existe diferencia sobre la cantidad de Ibuprofeno liberada debido a la composición de las matrices.

2. Probar que no hay diferencia debido al Factor B (temperatura de secado)

$$H_0: \mu_B = \mu_B$$

No hay diferencia en la cantidad liberada de Ibuprofeno debido a la temperatura de secado de las matrices.

$$H_a: \mu_B \neq \mu_B$$

Si existe diferencia sobre la cantidad de Ibuprofeno liberada debido a la temperatura de secado de las matrices.

3. Probar que no hay diferencia debido al Factor C (intervalos de tiempo)

$$H_0: \mu_C = \mu_C$$

No hay diferencia en la cantidad liberada de Ibuprofeno debido a la composición de las matrices.

$$H_a: \mu_C \neq \mu_C$$

Si existe diferencia sobre la cantidad de Ibuprofeno liberada debido a la composición de las matrices.

4. Probar que no hay interacción de los diferentes factores A, B y C

$$H_0: ABC_{ij} = 0$$

No hay interacción entre los factores A, B y C

$$H_a: ABC_{ij} \neq 0$$

Si existe interacción entre los factores A, B y C

- **Criterios de contraste:**

Nivel de significancia: $\alpha = 0.05$

Estadística de prueba: Distribución F

Valores críticos: $F_{(0.05, 1, 224)} = 3.88$ (Factores A, B, AB)

$$F_{(0.05, 6, 224)} = 2.14 \text{ (Factor C, AC, BC, ABC)}$$

(Ver tabla de valores críticos de F en Anexo No. 6)

- **Criterio de aceptación o rechazo de hipótesis**

Para aceptar o rechazar las hipótesis planteadas, se calcula el Valor F con las siguientes ecuaciones, si el F calculado es mayor al F crítico, entonces se rechaza la hipótesis nula; el cálculo del valor F se realiza con las siguientes ecuaciones.

Se rechaza la hipótesis nula para el Factor A si:

$$F_A = \frac{MSFA}{MSE} > F_{(0.05, 1, 224)} = 3.88$$

Se rechaza hipótesis nula para el Factor B si:

$$F_B = \frac{MSFB}{MSE} > F_{(0.05, 1, 224)} = 3.88$$

Se rechaza hipótesis nula para el Factor C si:

$$F_C = \frac{MSFC}{MSE} > F_{(0.05, 6, 224)} = 2.14$$

Se rechaza hipótesis nula para la interacción de los Factores A, B y C si:

$$F_{ABC} = \frac{MSFABC}{MSE} > F_{(0.05, 6, 224)} = 2.14$$

Donde:

- F_A : Valor calculado de F para el Factor A
- $MSFA$: Media de cuadrados del Factor A
- F_B : Valor calculado de F para el factor B
- $MSFB$: Media de cuadrados del Factor B
- F_C : Valor calculado de F para el factor C
- $MSFC$: Media de cuadrados del Factor C
- F_{ABC} : Valor calculado de F para la interacción de los factores A, B y C
- $MSFABC$: Media de cuadrados de la interacción de los Factores A, B y C
- MSE : Media de cuadrados del Error

El Análisis de varianza (ANOVA) realiza varias pruebas y presenta los respectivos gráficos para determinar cuáles de los factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre las cantidades liberadas de Ibuprofeno por medio de las matrices de quitosano que se elaboraron.

También evalúa la significancia de las interacciones entre los diferentes factores. La tabla N° 7 muestra los resultados del ANOVA:

Tabla N° 7. Resultados de ANOVA multifactorial.

Fuente	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Composición de matrices	127,778.0	1	127,778.0	393.55	0.0000
B:Temperatura	1679.17	1	1,679.17	5.17	0.0239
C: tiempo	846,308.0	6	141,051.0	434.43	0.0000
INTERACCIONES					
AB	46,509.3	1	46,509.3	143.25	0.0000
AC	1,459.75	6	243.291	0.75	0.6105
BC	3,185.52	6	530.92	1.64	0.1384
ABC	13,252.3	6	2,208.72	6.80	0.0000
RESIDUOS	72,728.1	224	324.679		
TOTAL (CORREGIDO)	1.1129E6	251			

La tabla ANOVA descompone la variabilidad de los resultados obtenidos en contribuciones debidas a los diferentes factores. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los demás factores. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores, ya que 5 valores-P son menores que 0.05, lo cual indica que dichos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la cantidad de activo liberado por las matrices de quitosano con un 95,0% de nivel de confianza.

Se observa en la tabla No.7 que los valores de F calculados para los diferentes factores (F_A , F_B , F_C , F_{ABC}) para los efectos sobre la cantidad liberada de Ibuprofeno son mayores a los valores F críticos para cada uno de los mismos, por tanto se rechazan las hipótesis nulas planteadas, se demuestra que los factores A, B y C por separado influyen de manera significativa sobre la cantidad liberada de activo a través de las matrices de quitosano, así mismo la interacción de los tres factores influye de manera significativa sobre las cantidad e Ibuprofeno liberada; por el contrario la interacción entre la composición-tiempo

y la temperatura-tiempo (interacción AC y BC) no es significativa, ya que los valores F calculados son menores al valor F crítico y los valores P obtenidos son mayores a 0.05.

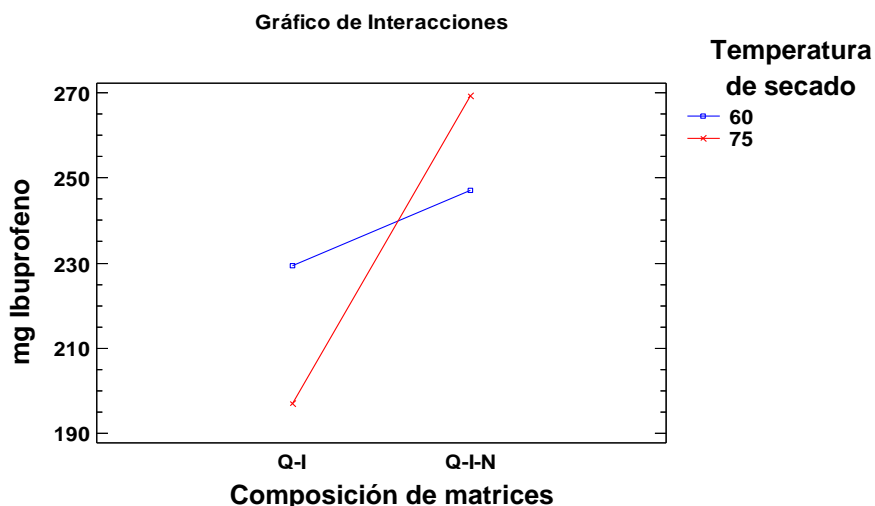


Fig. N° 22. Grafico de interacciones entre factores composición y temperatura.

En la figura N° 22 se muestran las interacciones entre los factores que presentan significancia estadística sobre la cantidad de fármaco liberada por las matrices de quitosano (composición y temperatura), se observa que existen diferencias en las cantidades liberadas de ibuprofeno entre los diferentes tipos de matrices, lo que demuestra que el cloruro de sodio actúa como una sustancia formadora de poros, promoviendo una mayor liberación del activo en comparación a las muestras que no contenían dicha sustancia; además se observa que la temperatura de secado de las matrices a pesar de tener una diferencia de tan solo 15°C presenta cambios significativos en los resultados obtenidos, puesto que las muestras que se secaron a 75°C muestran mayores cantidades de fármaco liberadas que aquellas muestras que fueron secadas a 60°C.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. En el desarrollo de nuevos sistemas poliméricos de liberación de fármacos se utilizan sustancias biodegradables que son de gran importancia en la industria farmacéutica, puesto que esto representa una alternativa para solventar los efectos negativos que presentan algunos activos como el Ibuprofeno y a su vez incorpora el manejo adecuado de recursos naturales como lo son los desechos de industrias camaroneras en el país.
2. Las técnicas de elaboración utilizadas de las diferentes matrices de quitosano y la incorporación de Ibuprofeno en las mismas fueron efectivas, ya que el principio activo se dispersó en el medio (quitosano) de una forma adecuada.
3. Los resultados obtenidos de la liberación in vitro del ibuprofeno son aceptables, puesto que la cantidades determinadas muestran que la liberación del activo fue de forma prolongada, demostrando así que el Quitosano es un agente efectivo para la liberación controlada de fármacos.
4. Se determinó que las matrices compuestas por Quitosano-Ibuprofeno y Cloruro de sodio y secadas a 75°C liberan mayores cantidades de Ibuprofeno en comparación con aquellas muestras compuestas solamente por Quitosano y secadas a 60°C.
5. El Cloruro de sodio actúa como sustancia formadora de poros en las matrices, ayudando así a que el activo sea liberado en cantidades mayores.

6. De acuerdo al análisis estadístico de las cantidades de activo liberadas por las matrices de Quitosano se demostró que una variación en los diferentes factores (composición de las matrices y temperatura de secado) influyen de manera significativa en la liberación del fármaco.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Motivar a los estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, para dar seguimiento a este tipo de investigaciones, ya que el estudio de sistemas de liberación controlada utilizando sustancias biodegradables, aun no es tema de investigación principal en el país, puesto que en la investigación bibliográfica previa al presente estudio en las principales bibliotecas universitarias no se encontraron antecedentes acerca del uso de biopolímeros para el desarrollo de sistemas de liberación controlada.
2. Validar el método para la producción de los diferentes tipos de matrices de Quitosano con Ibuprofeno.
3. Para investigaciones futuras, realizar las pruebas de liberación con mayores intervalos de tiempo, puesto que el presente estudio se llevó a cabo solamente hasta un tiempo de 3 horas.
4. Proponer como proyecto a largo plazo la construcción de un laboratorio exclusivo para trabajos de investigación para la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, para poder llevar a cabo este tipo de investigaciones mejor planificadas.
5. Elaborar matrices de quitosano utilizando diferentes tipos de moldes para obtener matrices con mejores características físicas, así como realizar pruebas utilizando tabletas de Ibuprofeno (marca patentada) u otro activo a estudiar con un recubrimiento de quitosano.

6. Realizar futuras investigaciones modificando diversos parámetros tales como el grado de desacetilación del Quitosano, las concentraciones de plastificante, porógeno y polímero, así como la temperatura de secado de las matrices.

7. Promover adecuadamente el uso alternativo de los recursos naturales, tomando en cuenta que la materia de origen del Quitosano (Quitina) es proveniente de fuentes animales.

BIBLIOGRAFIA

1. Abarrategui López A. Estudio del Quitosano como Biomaterial portador de Rbmp-2: desarrollo, caracterización y aplicabilidad en Regeneración de Tejido Óseo. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Biológicas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, 2008.
2. Ávila, A.J. V. Costamagna, E. Barrientos, G. Pucci, E. Sánchez, M. C Strumia. Películas de quitosano con sorbato de potasio unido física y covalentemente. Estudios de aplicación. Rev. Iberoamericana de. Polímeros., (2010); 11(2),73-87.
3. Alexandre Bella Cruz, Marla Surdi, Makerli M.P. Cenci & Clóvis A. Rodríguez. Tetracycline Release from Chitosan Films. 2008
4. Carballo Medrano E., Martínez Bonilla E. Determinación de la permeabilidad al vapor de agua por el método astm e96/e 96m-05 en películas de quitosano 2010. Pág. 58,59
5. Expósito Harris, R.; Quitosano, un Biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos; Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas; 2010; 19, 20,28.
6. Gany D. Química Analítica. Editorial Limusa. (2º Edición). 392-394
7. Godman, Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10º Edición. Mc Graw Hill. 2001. Cap. 27: 722-723

8. Hidalgo C, Suárez Y, Fernández M. Validación de una técnica potenciométrica para determinar el grado de desacetilación de la quitosana. 2008; 49 (3): 245-257.
9. Parada G.L., G. D. Crespín, R. Miranda, I. K., Caracterización de Quitosano por viscosimetría Capilar y valoración potenciométrica, 2004, 13-15.
10. Paredero Domínguez JM; Nuevas Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada: revisión y relevancia. 5-6
11. Roca Lázaro D., Rodríguez Galán R. A., Estudio comparativo de distintas matrices de una poliesteramida en la liberación controlada de fármacos. Universidad Politécnica de Catalunya. Departamento de Ingeniería Química. 2009; 11, 56
12. Ruiz Caro R, Veiga Ochoa; El Quitosano: Usos farmacéuticos y biológicos; Universidad Complutense de Madrid; 2004; 2-3
13. Velásquez Lárez C.; Algunos usos del Quitosano en sistemas acuosos; Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias La Hechicera, Departamento de Química, grupo de polímeros Mérida (Venezuela). 2003. 94-96
14. Virginia Sáez, E. Hernández y Leyre López. Liberación controlada de Fármacos. Aplicaciones Biomédicas. 2003

15. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América.
Farmacopea de los Estados Unidos de América

16. Ramírez J. D. Conceptos estadísticos básicos para el análisis, interpretación e inferencias en resultados cuantitativos en Ciencias Químicas [Trabajo de graduación]. S.S, El Salvador, C:A. 1999

GLOSARIO

- **Análisis de Varianza:** método matemático creado para probar la hipótesis de que las medias aritméticas de más de dos grupos poblacionales son iguales.
- **Biopolímeros:** sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético, diseñadas para actuar interfacialmente con sistemas biológicos.⁽¹⁾
- **Prueba de disolución:** Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto un fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.⁽¹⁶⁾
- **Desacetilación:** proceso de eliminación de un grupo acetilo, en el cual se transfiere o sustituye un grupo acetilo por un átomo de hidrogeno.⁽⁵⁾
- **Hipótesis nula:** afirmación sobre una o más características de poblaciones que al inicio se supone cierta.⁽¹⁶⁾
- **Hipótesis alternativa:** es la afirmación contradictoria a la hipótesis nula, ésta es la hipótesis del investigador.⁽¹⁶⁾
- **Plastificante:** sustancia que cuando se añade a un material, da como resultado un producto flexible, resistente y más fácil de manejar. ⁽⁴⁾
- **Quitina:** polisacárido compuesto de unidades de N-acetilglucosamina (exactamente, N-acetil-D-glucos-2-amina). Éstas están unidas entre sí con enlaces β -1,4, de la misma forma que las unidades de glucosa componen la celulosa. ⁽¹⁾
- **Quitosano:** es un polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de β -(1-4) D-glucosamina (unidades deacetiladas) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada). ⁽¹⁾
- **Matriz Quitosano-Ibuprofeno:** fase continúa en la que se encuentra disperso el principio activo (Ibuprofeno).

- **Grados de libertad:** es el número de cantidades independientes que se necesitan en su cálculo, menos el número de restricciones que ligan a las observaciones y el estadístico. Es decir, normalmente $n-1$.⁽¹⁶⁾

ANEXOS

ANEXO N° 1
PREPARACION DE REACTIVOS

ANEXO N° 1
PREPARACION DE REACTIVOS (15)

- Hidróxido de sodio (NaOH) al 50%

Cálculos:

%p/v = 50.0 g de NaOH para 100 mL de solución

50.0 g NaOH ----- 100 mL Solución

X = ? ----- 500 mL Solución

$\text{g NaOH} = 500 \text{ mL} * 50.0 \text{ g NaOH} / 100 \text{ mL}$

g NaOH = 250 g NaOH

Procedimiento:

- Pesar 250.0 g de Hidróxido de sodio en balanza granataria en un beaker de 500 ml.
- Agregar aproximadamente 250 ml de agua libre de CO₂, colocar en baño de hielo y agitar hasta completa disolución.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 500 ml y aforar con agua libre de CO₂.
- Rotular y almacenar la solución.

- Acido clorhídrico 0.3 M

Cálculos: Se preparan 500 mL de HCl 0.3 M

P.M HCl= 36.5 g/mol

d= 1.18 g/mL

Pureza HCl =37%

$$M = \# \text{ mol} / V \text{ (L)}$$

$$M = (\text{g HCl} / \text{P.M HCl}) / V(\text{L})$$

$$\text{g sln. HCl} = M \times V(\text{L}) \times \text{P.M HCl}$$

$$\text{g sln. HCl} = 0.3 \text{ M} \times 0.5 \text{ L} \times 36.45 \text{ g/mol}$$

$$\text{g HCl} = 5.5 \text{ g HCl}$$

$$37 \text{ g HCl puro} \text{ ----- } 100 \text{ g Solución HCl}$$

$$5.5 \text{ g HCl} \text{ ----- } X = 14.7 \text{ g Solución HCl}$$

$$d = m / V$$

$$V = m / d = (14.7 \text{ g HCl}) / (1.18 \text{ g/ mL})$$

V = 12.5 mL de HCl al 37% para obtener 500 mL de HCl 0.3 M

Procedimiento:

- Medir 12.5 ml de HCl concentrado con pipeta volumétrica.
- Transferir el HCl a un balón volumétrico con capacidad de 500 mL

- Llevar a volumen la solución con agua destilada y almacenar

- Hidróxido de sodio 1N

Cálculos: Se prepararan 500 mL de NaOH 1N

P.M NaOH = 40.0 g/mol

$$\text{Peq. NaOH} = \text{P.M NaOH} / \# \text{ OH}$$

$$\text{Peq. NaOH} = 40 \text{ g/mol} / 1 = 40$$

$$N = \# \text{ eq.} / V(L)$$

$$N = (\text{g NaOH} / \text{Peq.}) / V(L)$$

$$\text{g NaOH} = N \times \text{Peq.} \times V(L)$$

$$\text{g NaOH} = (1N) \times (40) \times (0.5L)$$

$$\text{g NaOH} = 20 \text{ g}$$

Procedimiento:

- Pesar 20.0 g de hidróxido de sodio en balanza granataria y transferir a un beaker de 250 ml

- Agregar agua libre de CO₂ y agitar hasta disolver completamente el Hidróxido de sodio.

- Transferir la solución a un balón volumétrico de 500 mL y llevar a volumen con agua libre de CO₂. Identificar y almacenar.

- Acido Acético 0.3 M.

Cálculos: Preparar 1L de solución de CH₃COOH 0.33M

P.M CH₃COOH = 60 g/mol

$$M = \text{mol/L} = (\text{g} / \text{P.M}) / \text{L}$$

$$g = M \times L \times \text{P.M}$$

$$g = (0.33 \text{ mol/L}) \times (1 \text{ L}) \times (60 \text{ g/mol})$$

g= 20 g de Ácido acético

Procedimiento:

- Pesar exactamente 20 gramos de acido acético en un beaker de 250 mL.
- Agregar agua destilada y homogenizar con agitador de vidrio.
- Transferir la solución a un balón volumétrico de 1000 mL.
- Llevar a volumen la solución con agua destilada y homogenizar.

- Buffer fosfato pH 7,2 (15)

Procedimiento (para 1 Litro de solución):

- Pesar 27.22 g de fosfato de potasio monobásico y colocarlos en un balón volumétrico de 1000 mL
- Disolver y aforar a 1000 mL con agua destilada. (Fosfato de potasio monobásico 0.2M)

- Medir 173.5 mL de NaOH 0.2M con pipeta volumétrica y colocar en balón volumétrico de 1000 mL
- Medir 250 mL de Fosfato de potasio monobásico 0.2M y transferir a balón volumétrico de 1000 mL donde se depositó el NaOH 0.2M, aforar con agua destilada y homogenizar.

Anexo N° 2

CODIFICACION DE MATRICES DE QUITOSANO

Tabla N° 8. Codificación de matrices de acuerdo a composición y temperatura de secado.

Composición de las matrices	Numero	Temperatura de secado (°C)	Código
Quitosano + Ibuprofeno	1	60 °C	M ₁ (Q-I)/60
	2	60 °C	M ₂ (Q-I)/60
	3	60 °C	M ₃ (Q-I)/60
	4	60 °C	M ₄ (Q-I)/60
	5	75°C	M ₅ (Q-I)/75
	6	75°C	M ₆ (Q-I)/75
	7	75°C	M ₇ (Q-I)/75
	8	75°C	M ₈ (Q-I)/75
Quitosano + Cloruro de sodio + Ibuprofeno	9	60 °C	M ₉ (Q-N-I)/60
	10	60 °C	M ₁₀ (Q-N-I)/60
	11	60 °C	M ₁₁ (Q-N-I)/60
	12	60 °C	M ₁₂ (Q-N-I)/60
	13	75°C	M ₁₃ (Q-N-I)/75
	14	75°C	M ₁₄ (Q-N-I)/75
	15	75°C	M ₁₅ (Q-N-I)/75
	16	75°C	M ₁₆ (Q-N-I)/75

ANEXO Nº 3
ESQUEMA DE COMPOSICION Y TEMPERATURA DE SECADO DE
MATRICES DE QUITOSANO

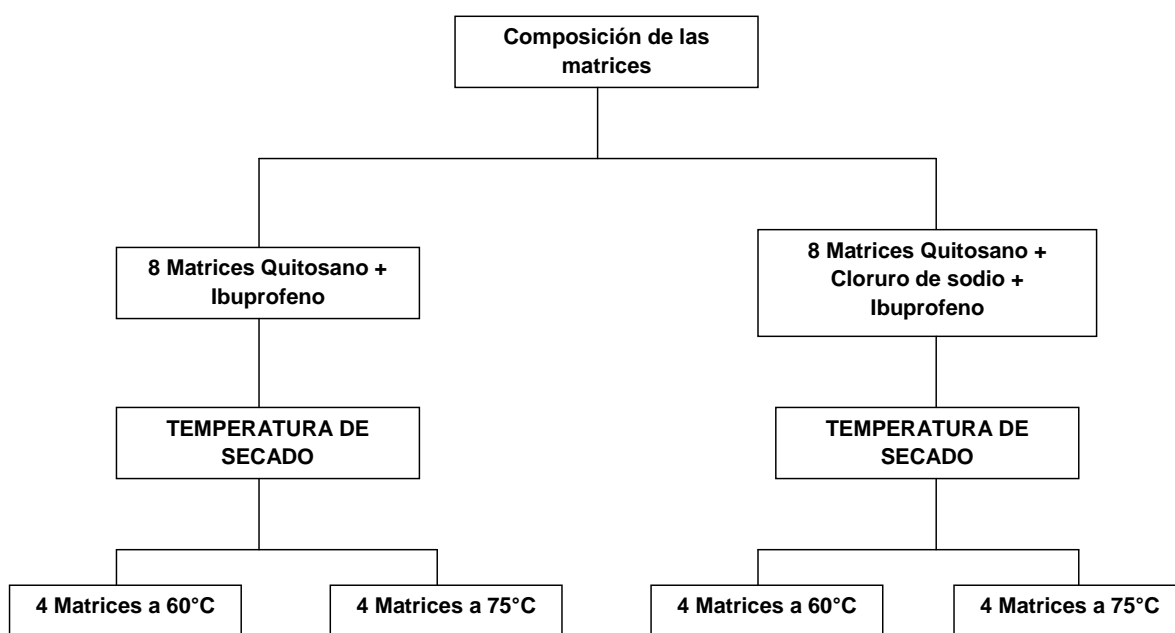


Fig. Nº 23. Esquema de composición y temperatura de secado de las matrices de quitosano.

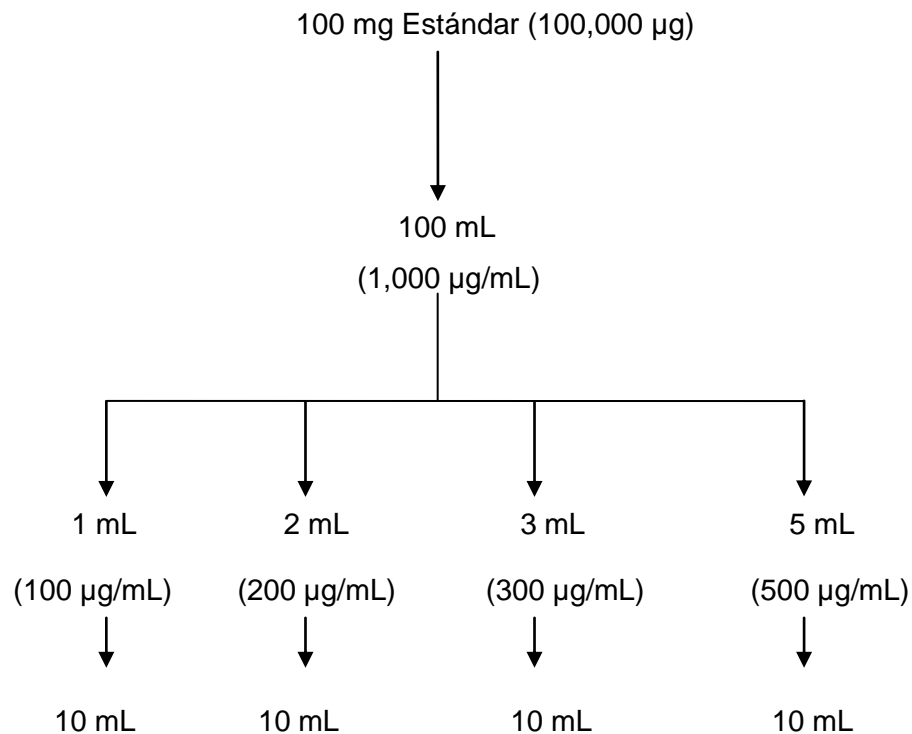
ANEXO N° 4
ELABORACION DE CURVA DE CALIBRACION DE IBUPROFENO

ANEXO N° 4

ELABORACION DE CURVA DE CALIBRACION DE IBUPROFENO (1,15)

Procedimiento:

- Pesar 100 mg de Ibuprofeno estándar y colocar en balón volumétrico de 100 mL, disolver con buffer fosfato pH 7.2 y aforar.
- Tomar de la solución anterior 1, 2, 3 y 5 mL con pipeta volumétrica y transferir a balones volumétricos de 10 mL, aforar todos los balones volumétricos con solución buffer fosfato pH 7.2
- Leer cada una de las soluciones en un espectrofotómetro UV a 264 nm, anotar las absorbancias obtenidas.
- Construir un gráfico Absorbancias vs. Concentración



Concentración (µg/ml)	Absorbancia
100	0.176
200	0.358
300	0.545
500	0.913
1000	1.811

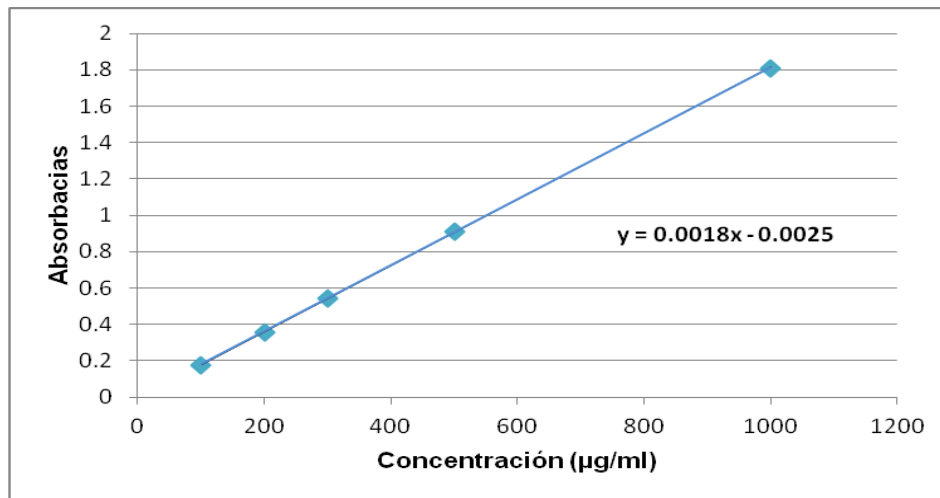


Fig. Nº. 16. Curva de calibración del estándar de Ibuprofeno

ANEXO Nº 5

EJEMPLOS PARA EL CÁLCULO DE LA PRIMERA DERIVADA Y GRADO DE DESACETILACION

ANEXO Nº 5

EJEMPLOS PARA EL CÁLCULO DE LA PRIMERA DERIVADA , GRADO DE DESACETILACION

1. Cálculo de la primera derivada al adicionar el mililitro No. 10 de NaOH 0.1N

- ΔpH

$$\Delta pH = pH_2 - pH_1$$

Donde:

ΔpH : Cambio de pH cada vez que se adiciona 1 ml de NaOH 0.1N

pH_2 : pH después de la adición de la base

pH_1 : pH antes de la adición de la base

pH_2 : 1.32

pH_1 : 1.31

$$\Delta pH = 1.32 - 1.31 \longrightarrow \Delta pH = 0.01$$

- ΔV

$$\Delta V = V_2 - V_1$$

Donde:

ΔV : Cambio de volumen entre dos adiciones consecutivas

V_2 : Volumen después de la adición de NaOH 0.01N

V_1 : Volumen antes de la adición de la base

$$\Delta V = 10 - 9 = 1$$

- $\Delta pH/\Delta V$

$$\Delta pH/\Delta V = 0.01/1 = 0.01$$

2. Cálculo del grado de desacetilación

2.1 Corrección de los volúmenes

- Volúmenes: 61,5 ml y 76,5 ml

Volumen corregido= volumen real de x factor de corrección de NaOH 0.1N
punto de inflexión

Volumen corregido 1= 61,5 x 1.102933 = **67.83 ml**

Volumen corregido 2 = 76, 5 x 1.102933= **84.37 ml**

2.2 Aplicación de fórmula.

$$\%NH_2 = [16.1 (y - x) f] / w$$

$$\%NH_2 = \frac{16.1 (84.37 - 67.83) 0.1}{0.250} = \mathbf{96.6\%}$$

ANEXO N° 6
VALORES CRITICOS DE DISTRIBUCION F

Tabla N° 9. Valores críticos de F para los cuales el área bajo la curva a la derecha es igual a 0.05.

U2 U1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242
2	18.5	19.0 0	19.2	19.2	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	235
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.18	2.09	2.02	1.96	1.91
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83

U1 = Grados de libertad en el numerador
U2 = Grados de libertad en el denominador